

Цикл III

ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

8. Регуляция экспрессии генов
Система передачи сигнала
(рак)
9. Геном, плазмиды, вирусы
(СПИД)
10. Генетическая инженерия (ГМО)

Лекция 8

Регуляция экспрессии генов

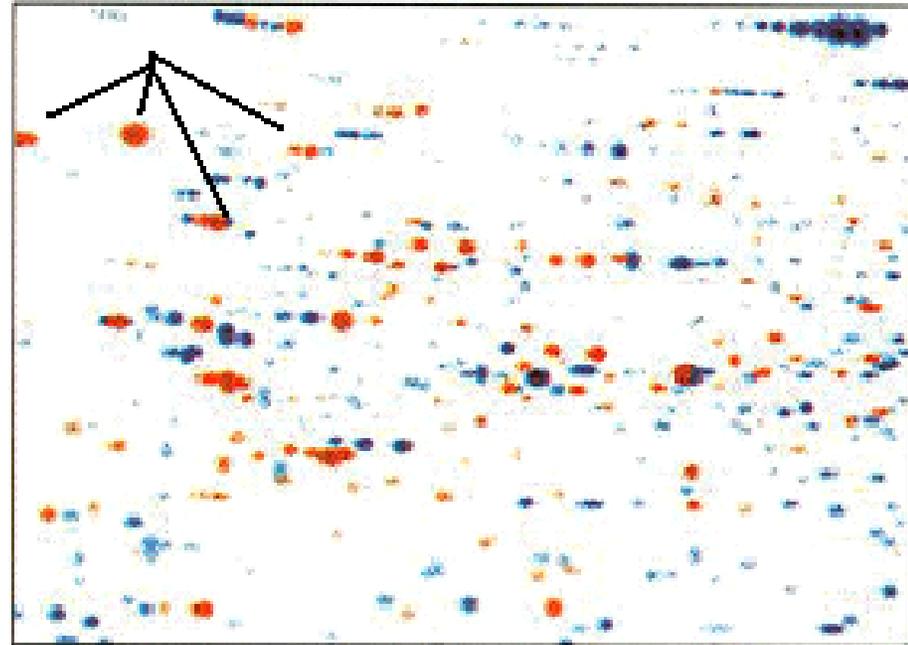
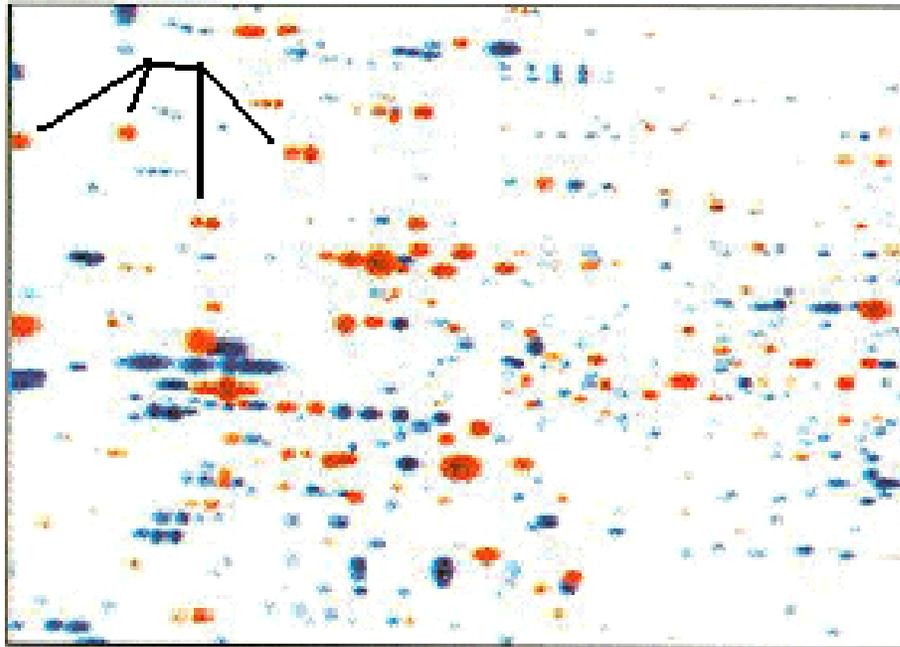
Система передачи сигнала в
клетку

Рак как множественное

нарушение системы передачи
сигнала для деления клеток

Фенотип клетки. Протеом

Набор белков в разных клетках отличается
(кроме генов/белков - домохозяек)



КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА

МОЗГ

печень

Синтез: - конститутивный (постоянный, гены-домохозяйки)

- регулируемый

Регуляция экспрессии генов

ПРОКАРИОТЫ (бактерии):

Операторно - промоторный участок ДНК

Регуляторный белок

Оперон - функциональная единица экспрессии генов

Тип контроля белком - негативный и позитивный

Результат контроля - репрессия и активация гена

Варианты контроля:

только белок - два варианта

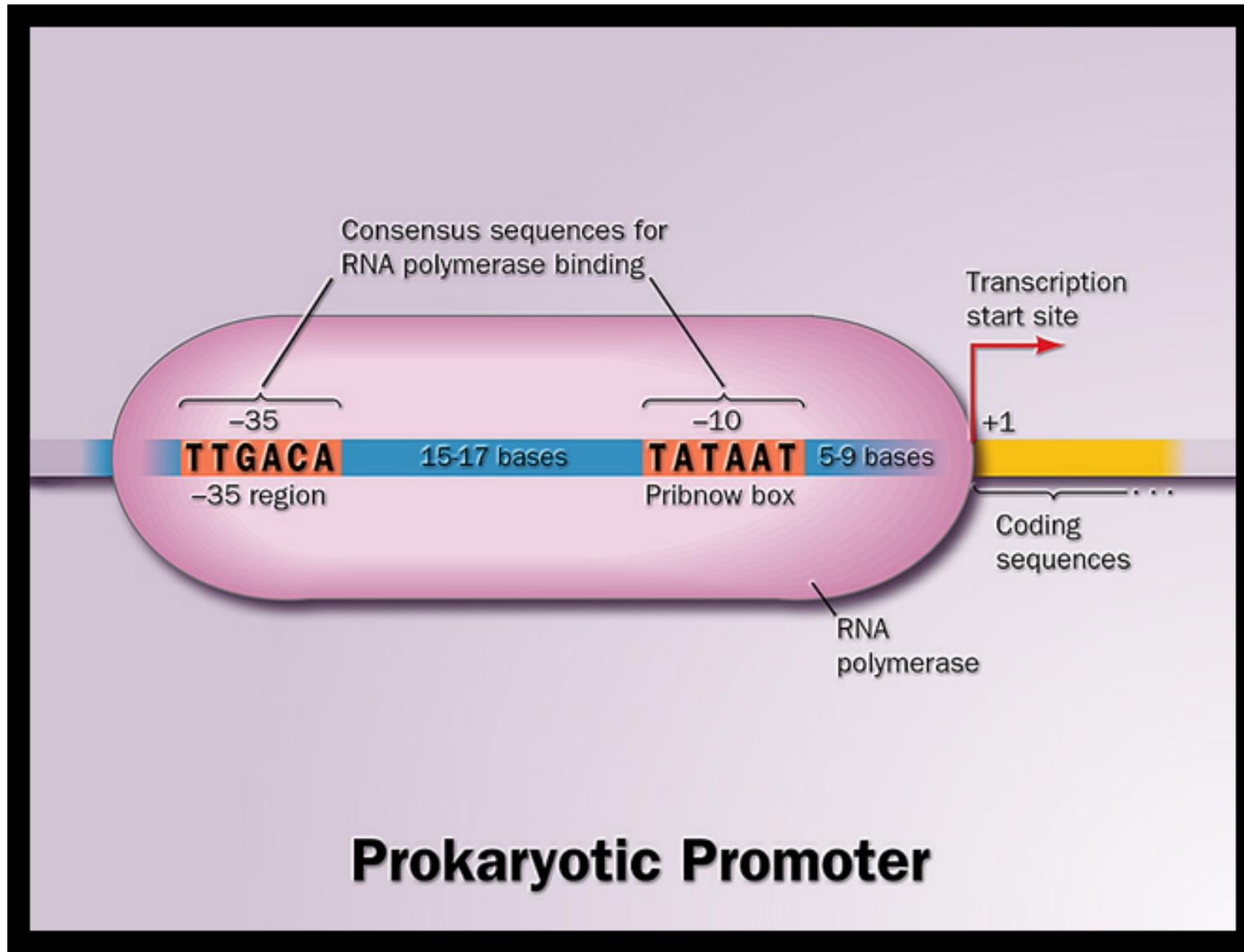
лиганд и белок - четыре варианта

ЭУКАРИОТЫ:

1. Избыточность, неоднозначность, нелинейность -
помехоустойчивость

2. Блоки, каскады, дифференцировка

Вариации промотора

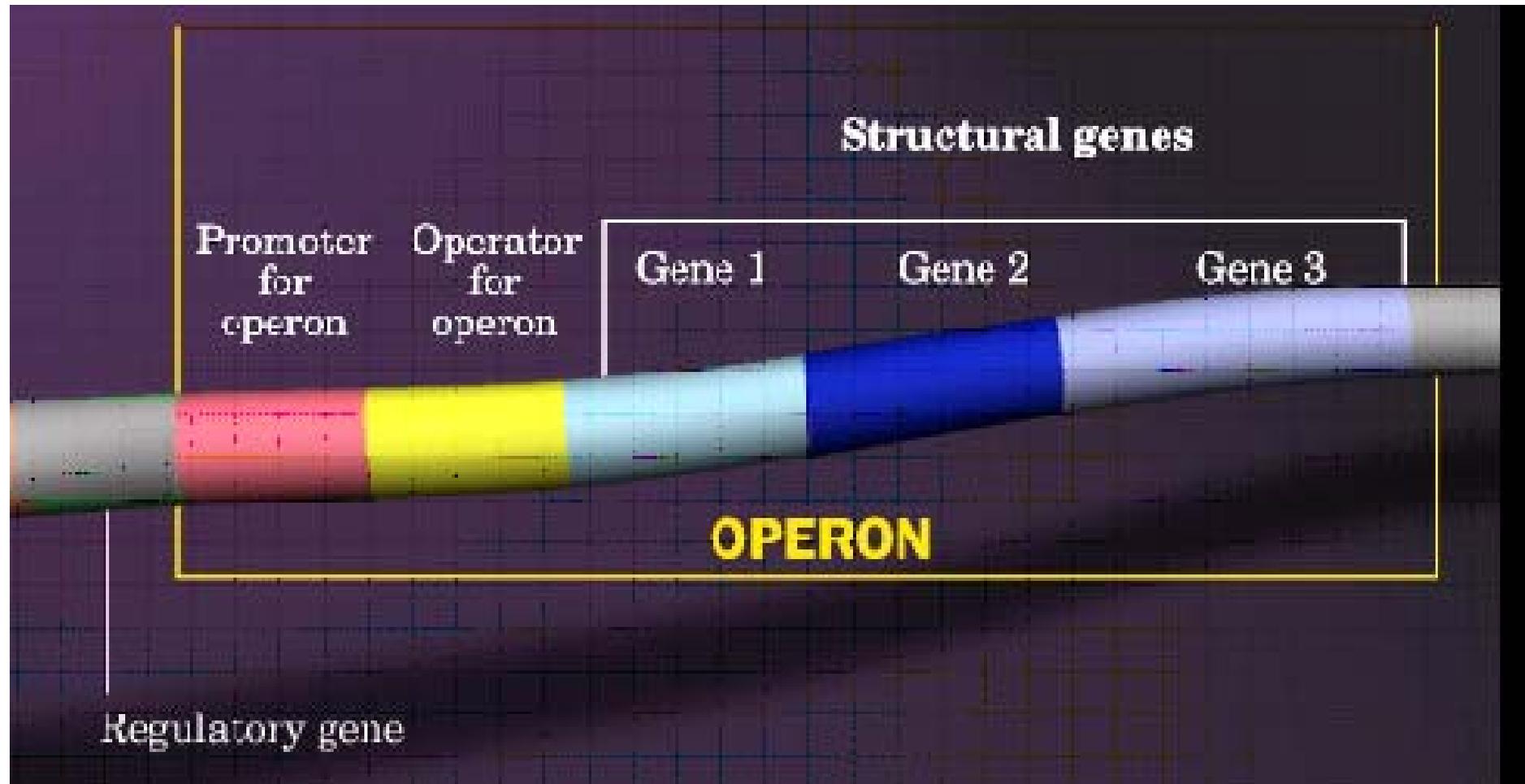


Оперон

Ф. Жакоб и Ж. Моно



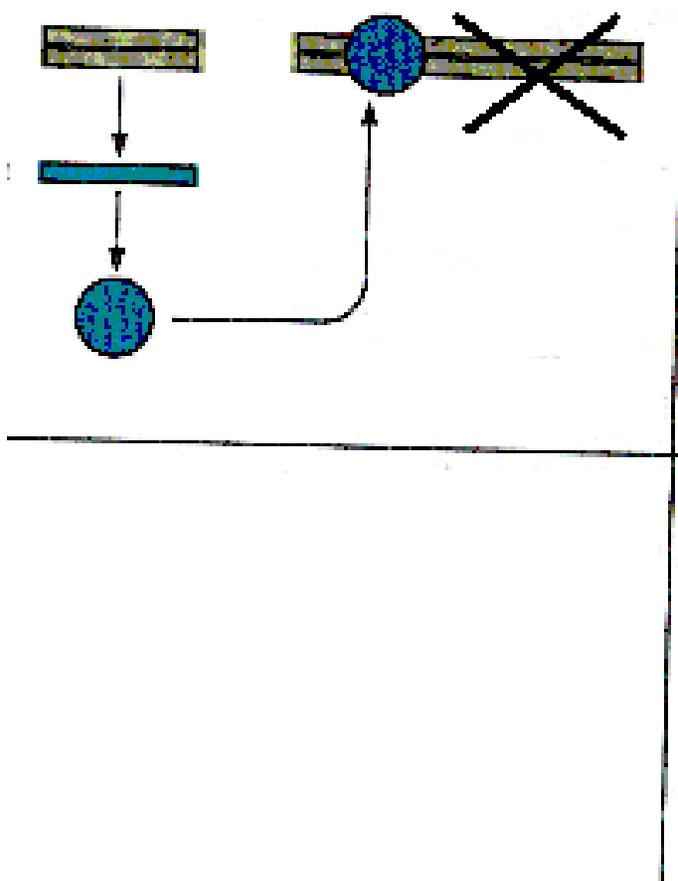
Jacques Monod



2 варианта контроля белком

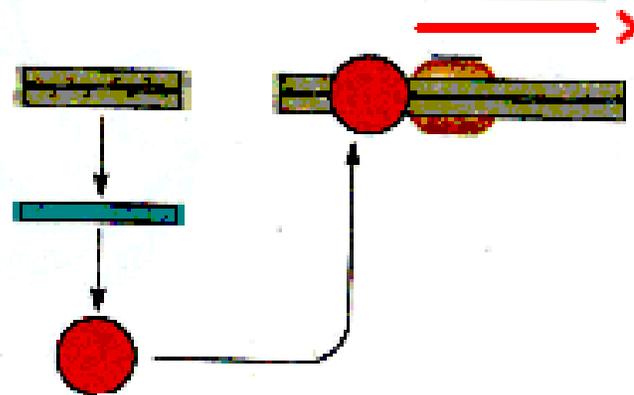
НЕГАТИВНЫЙ

связывание репрессора
(«выключает» транскрипцию)
блокирует связывание РНК-пол



ПОЗИТИВНЫЙ

связывание активатора
(«включает» транскрипцию)
обеспечивает связывание РНК-пол



ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

техника кибернетика биология социум

«Кибернетика, или управление и связь в животном и машине»

Норберт Винер

[англ.](#) *Norbert Wiener*



Устройство

Центробежный регулятор состоит из:

Вала регулятора со [шкивом](#) или [зубчатым колесом](#)

2 грузиков, подвешенных на [рычагах](#)

2 тяг, соединяющих рычаги с муфтой

скользящей по валу [муфты](#)

коромысла, одним концом закреплённого в выемке муфты, а другим

соединённым с тягой привода [дроссельной](#) заслонки

Принцип действия

Вращение вала двигателя передаётся через передачу на *вал регулятора*.

Во время вращения *вала регулятора* под действием [центробежной силы](#) *грузики* отклоняются от оси, причём чем быстрее вращается вал, тем дальше расходятся грузики. При этом *рычаги* взаимодействуют через *тяги с муфтой* и перемещают её по оси *вала*.

Поступательное движение *муфты* через *коромысло* передаётся на *тягу*, соединённую с *дроссельной заслонкой* таким образом, чтобы при повышении скорости вращения вала заслонка закрывалась, а при уменьшении — открывалась.

Для обеспечения устойчивости движения требуется, чтобы муфта ходила с некоторым трением. Чем больше [момент инерции](#) двигателя, тем это трение должно быть выше. На мощных двигателях применяется [демпфер](#)^[1].

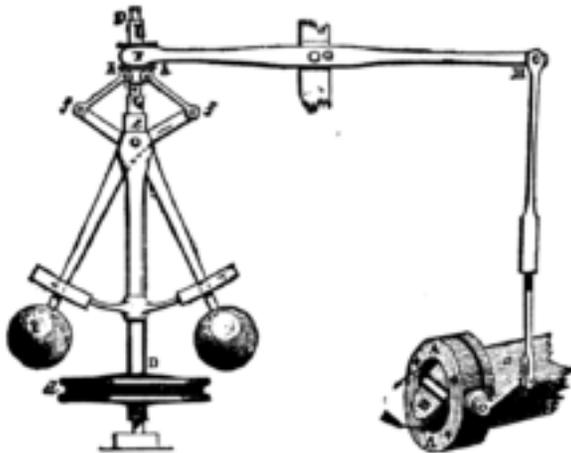
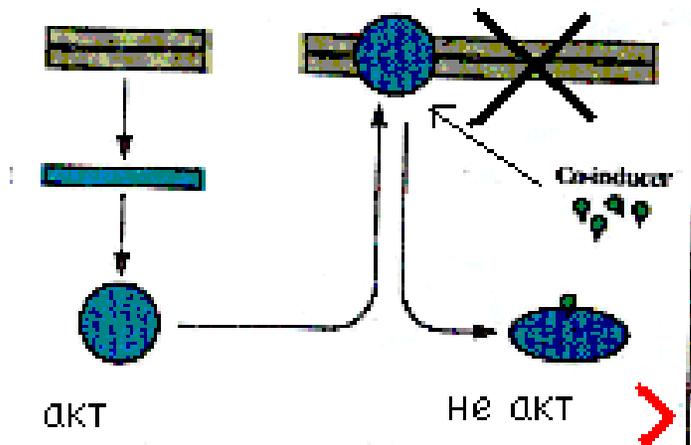


FIG. 4.—Governor and Throttle-Valve.

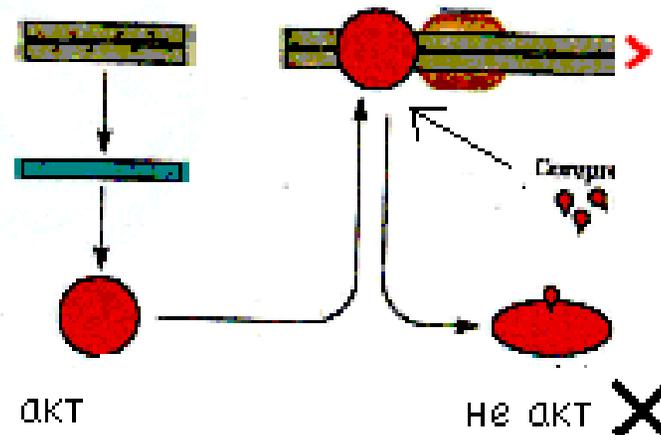
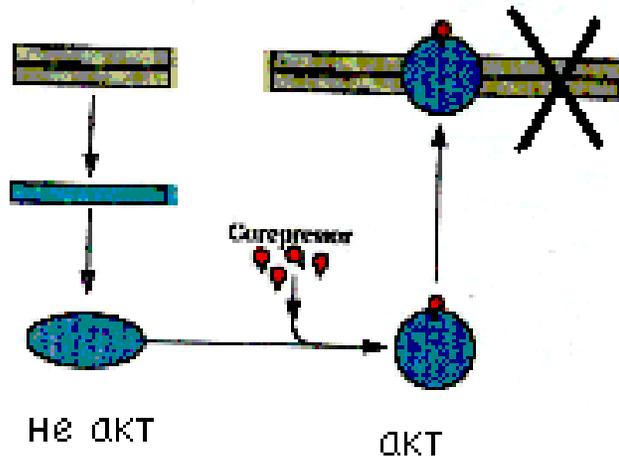
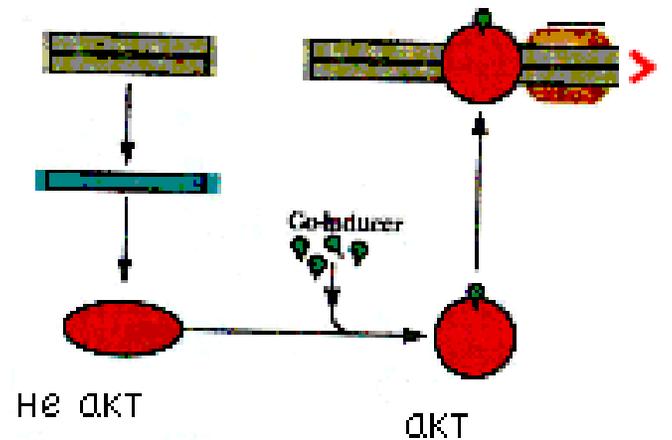
Центробежный регулятор

4 варианта контроля белок + лиганд

НЕГАТИВНАЯ
связывание репрессора
«выключает» транскрипцию

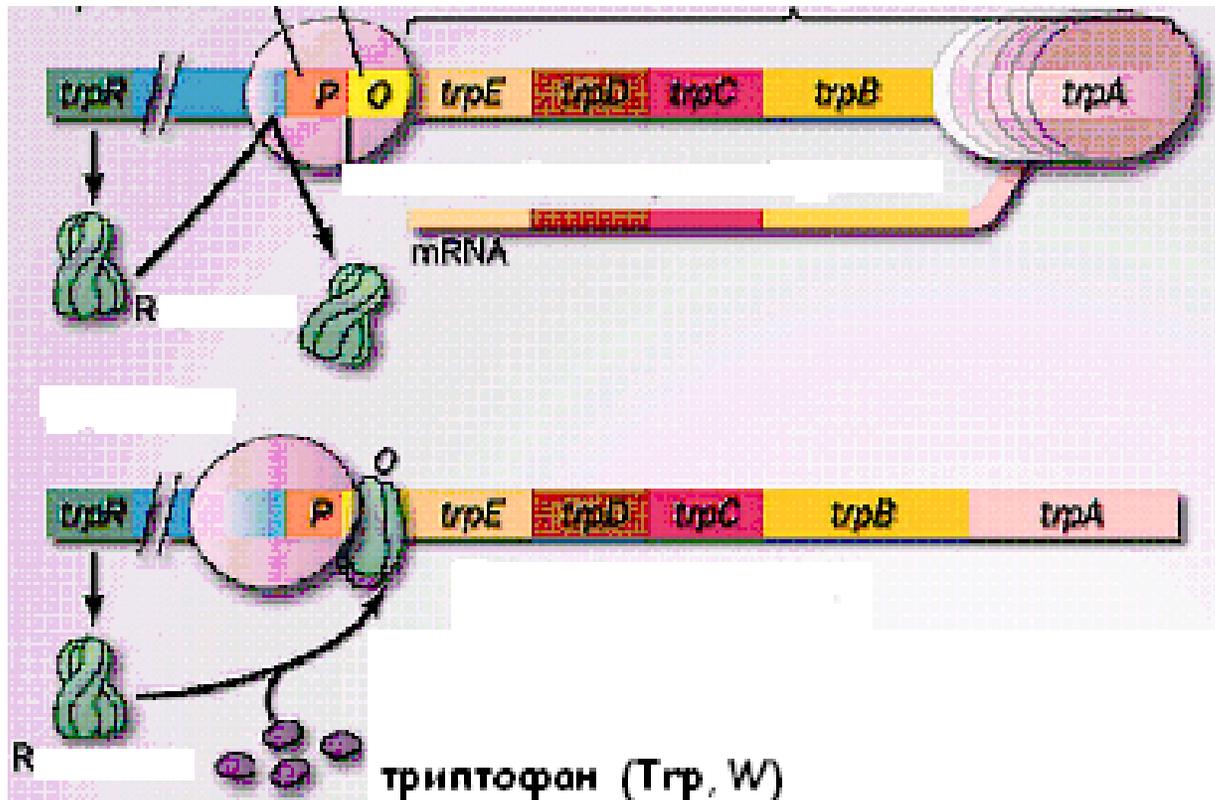


ПОЗИТИВНАЯ
связывание активатора
«включает транскрипцию»



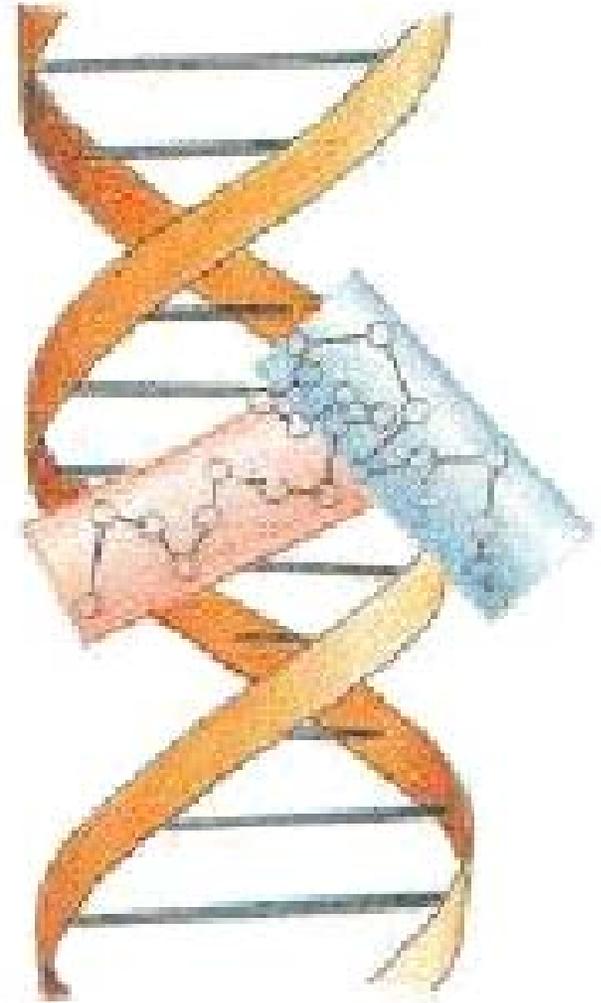
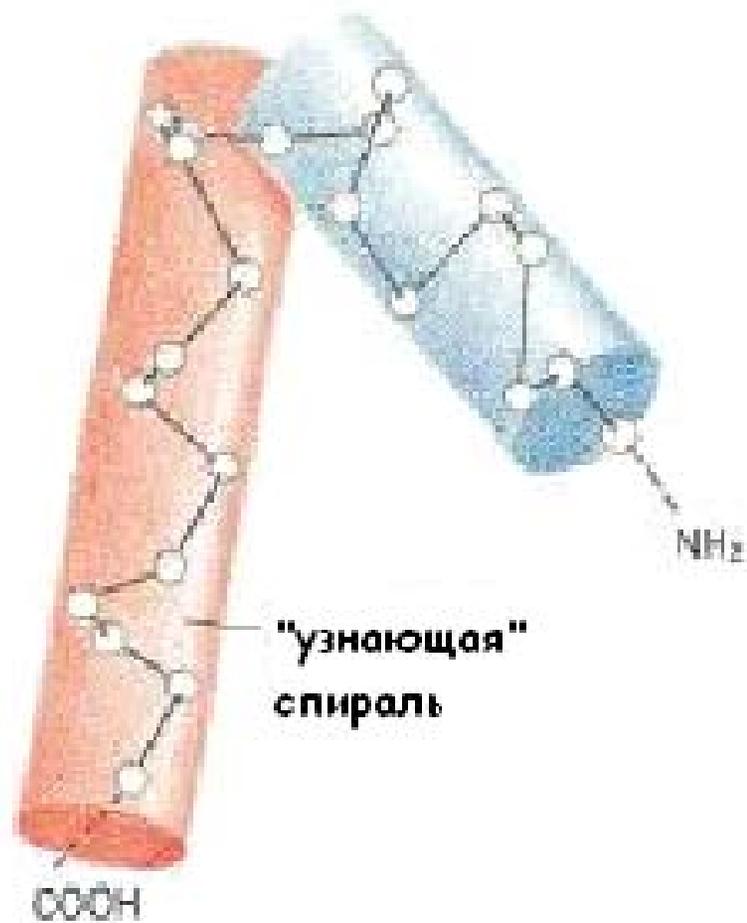
Триптофановый оперон

Репрессор (R) не связан с P/O, РНК-полимераза транскрибирует мРНК для ферментов синтеза Trp (A, B, C, D, E)

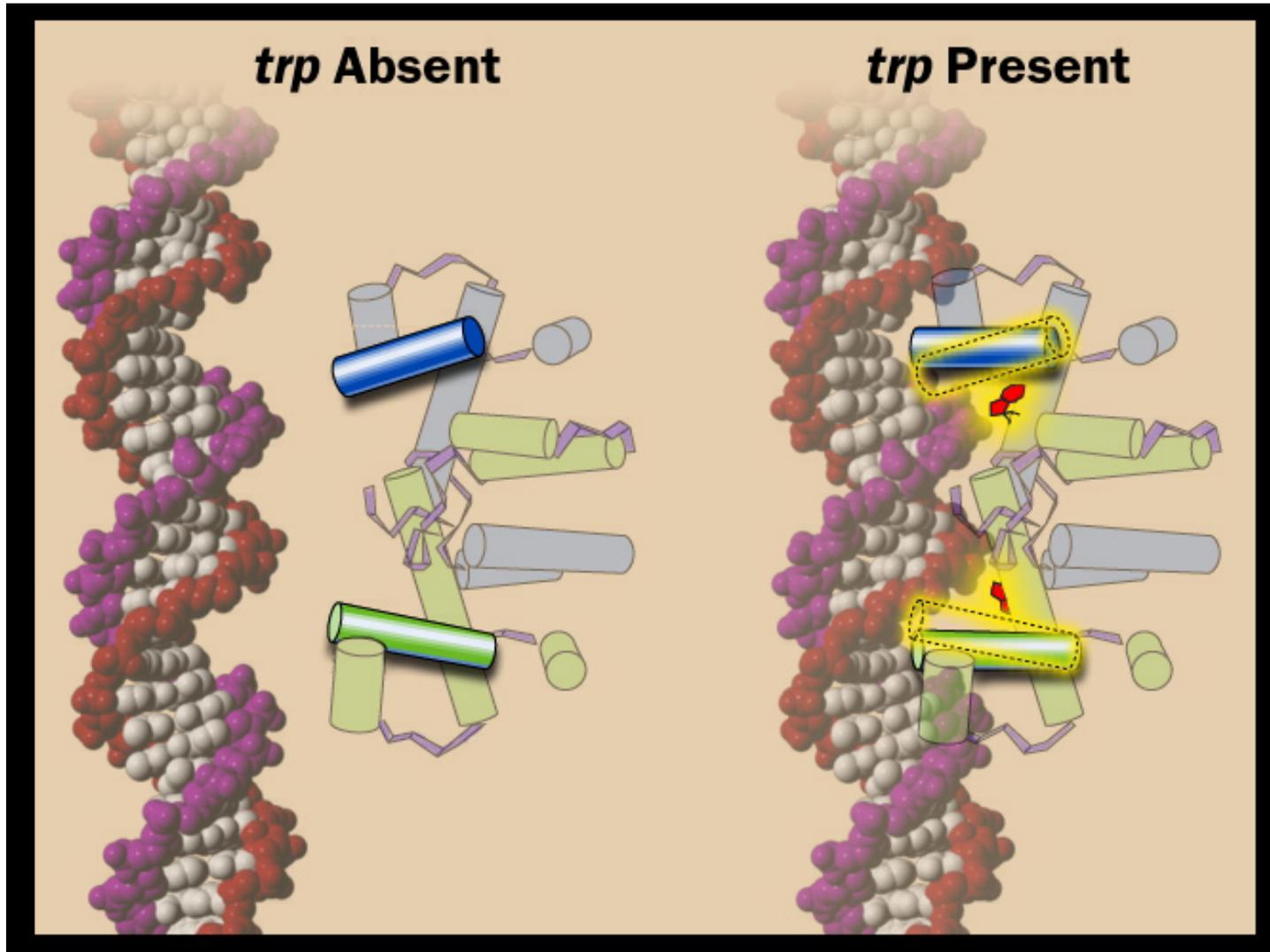


Избыток синтезированного Trp связывается с R,
R-Trp связывается с P/O и «выключает» транскрипцию генов

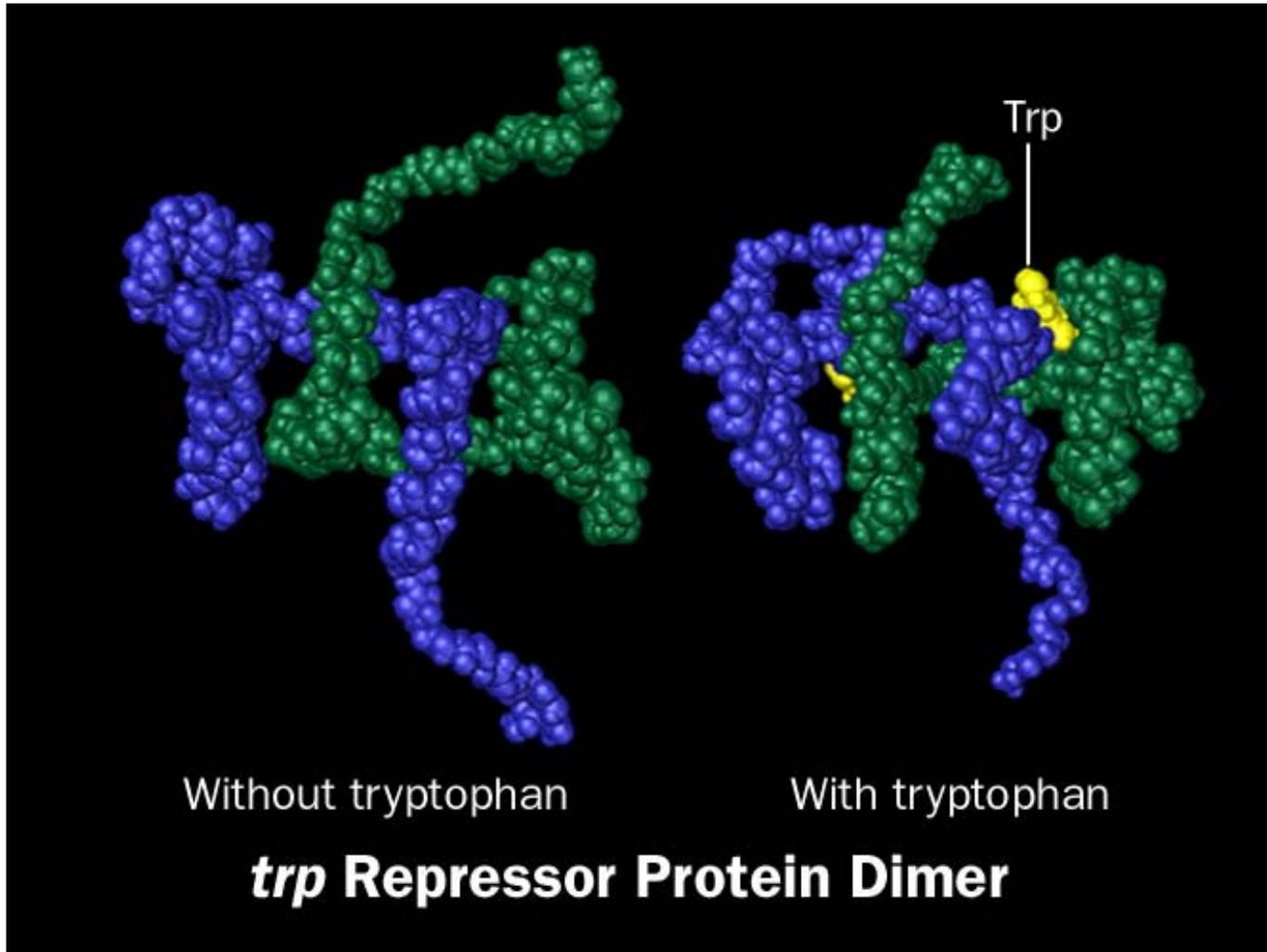
α-спираль белка взаимодействует с ДНК



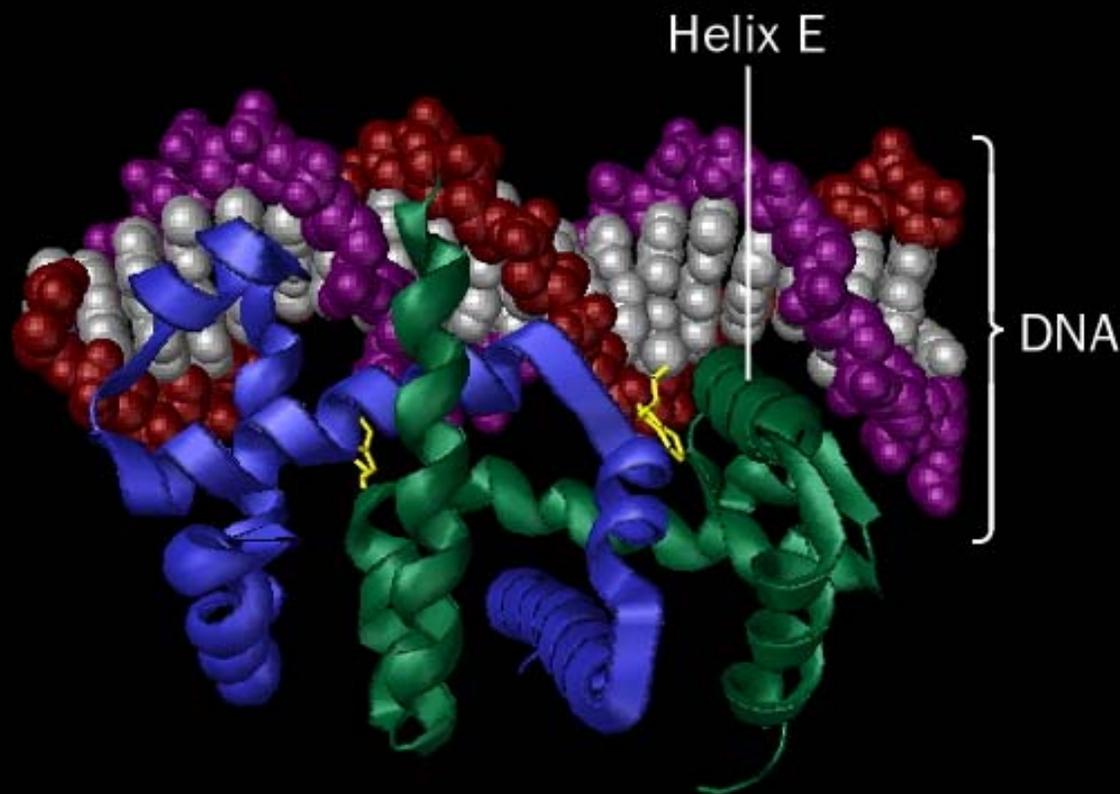
α -спирали Trp репрессора связываются с ДНК



Trp изменяет конформацию репрессора и ориентацию α -спиралей

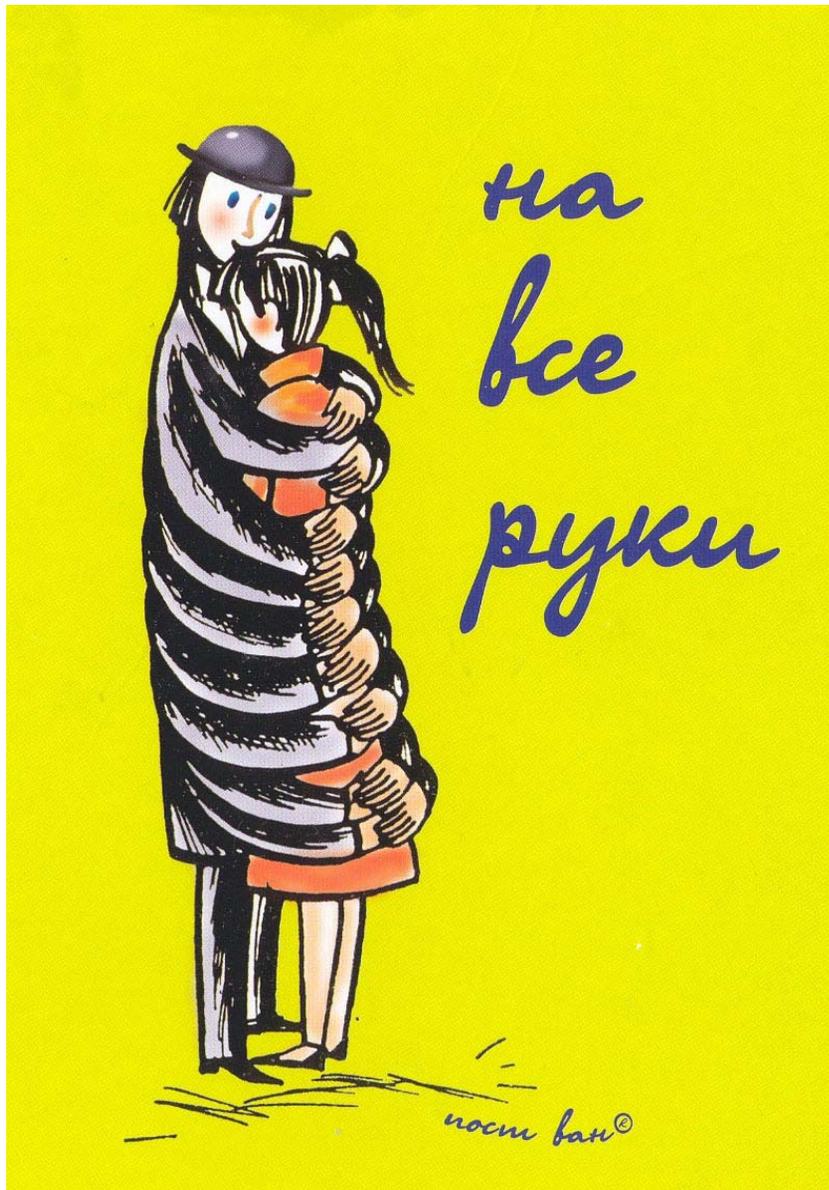


Триптофановый репрессор - ДНК

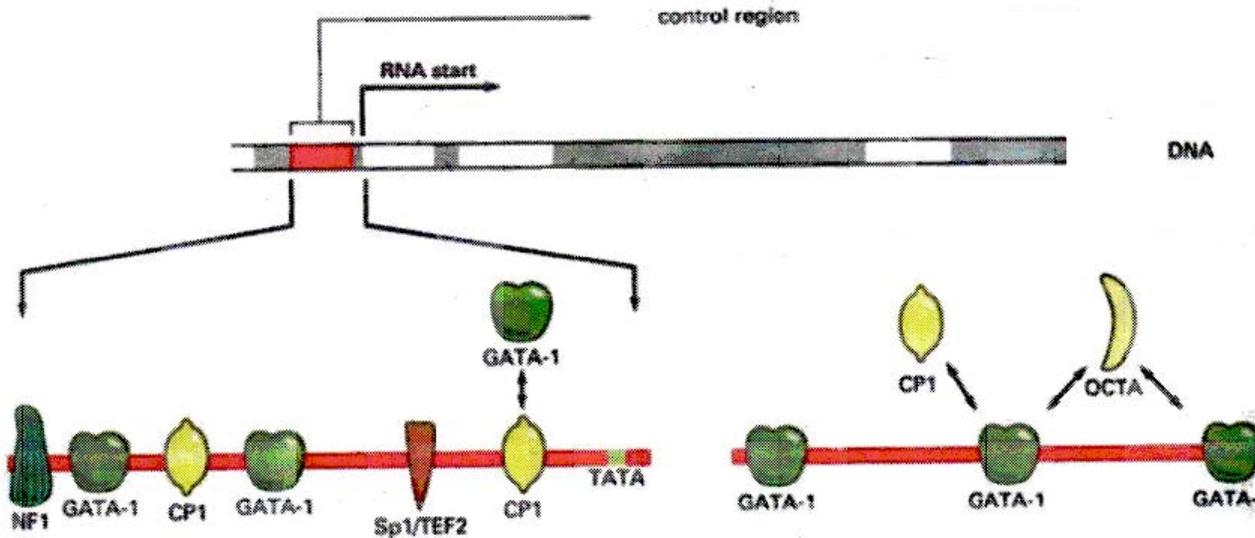


***trp* Repressor Protein Dimer
(with Trp bound)**

Триптофановый репрессор - ДНК



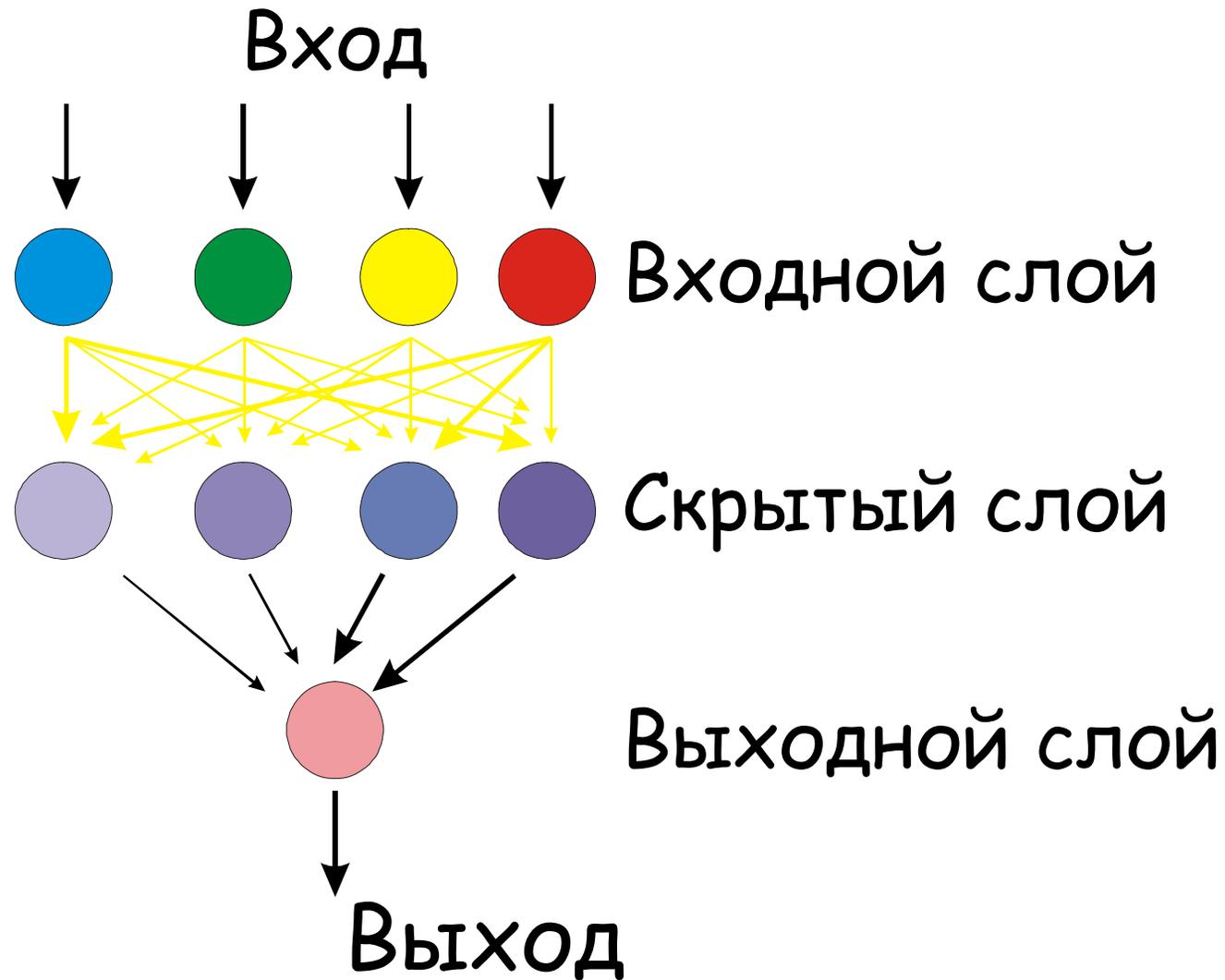
Эукариоты: регуляторные белки - регуляторная ДНК



избыточность, неоднозначность, нелинейность -
помехоустойчивость

ПРИНЦИПЫ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

Схема нейронной сети



СИГНАЛЫ ДЛЯ КЛЕТКИ

Механика

Свет

Запах

Вкус

Гормоны

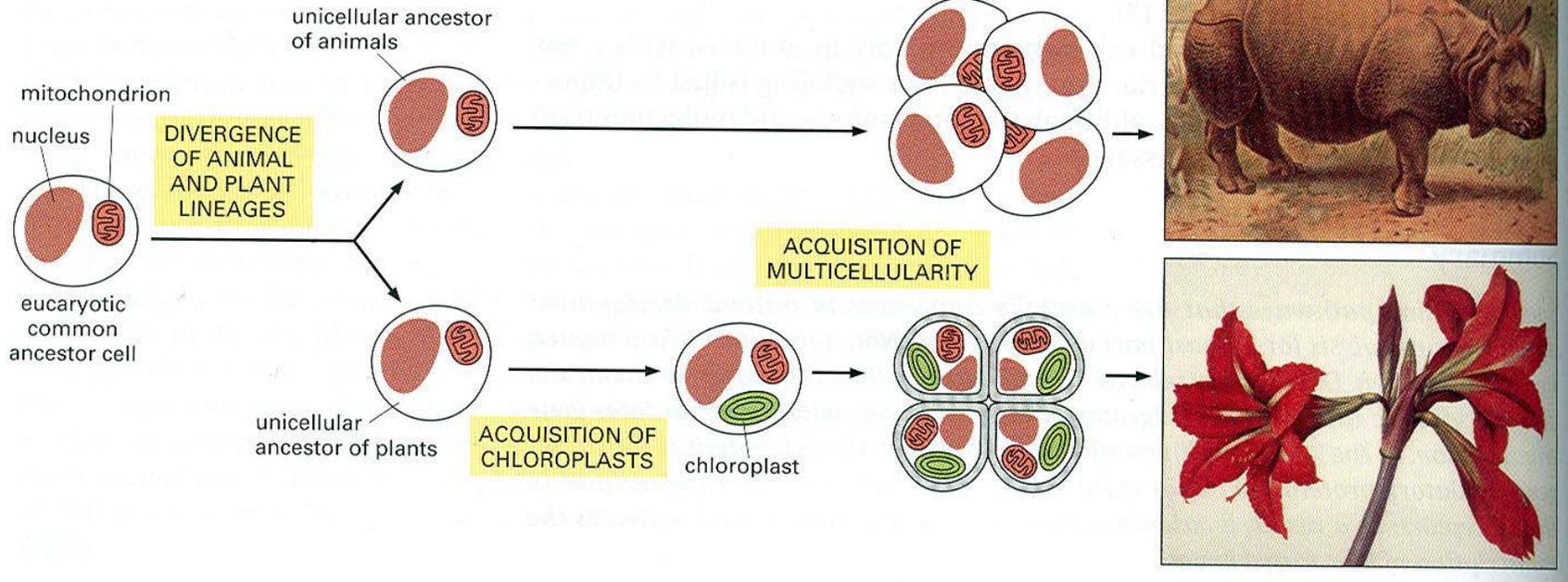
Антигены

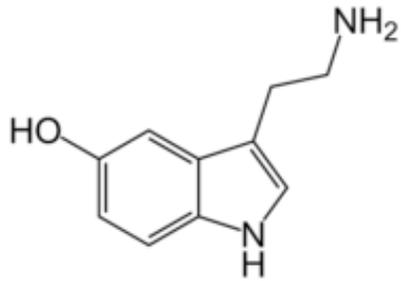
Нейротрансмитеры

Факторы роста

Медленная эволюция происхождения многоклеточных - создание сигнальной системы 1 млрд лет

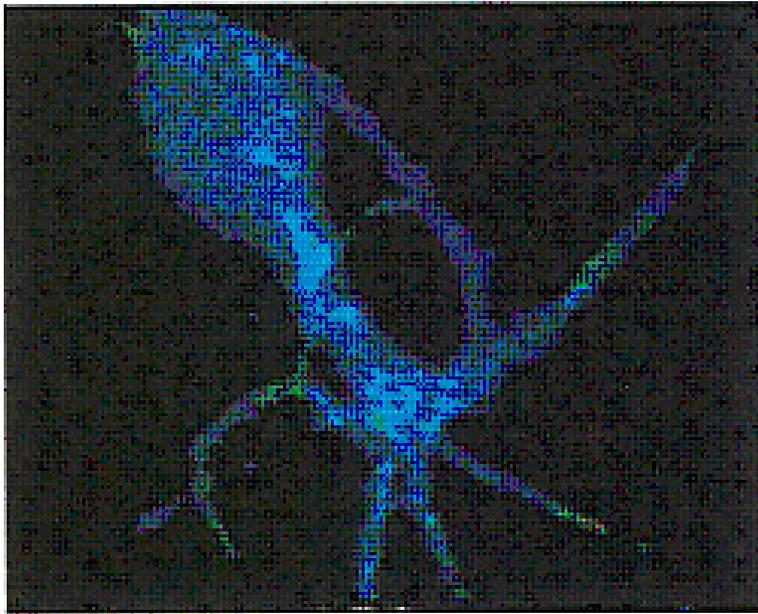
Одноклеточные - 3,5 млрд. лет. Многоклеточные - 2,5 млрд. лет





Время ответа на сигнал: кинетика действия серотонина

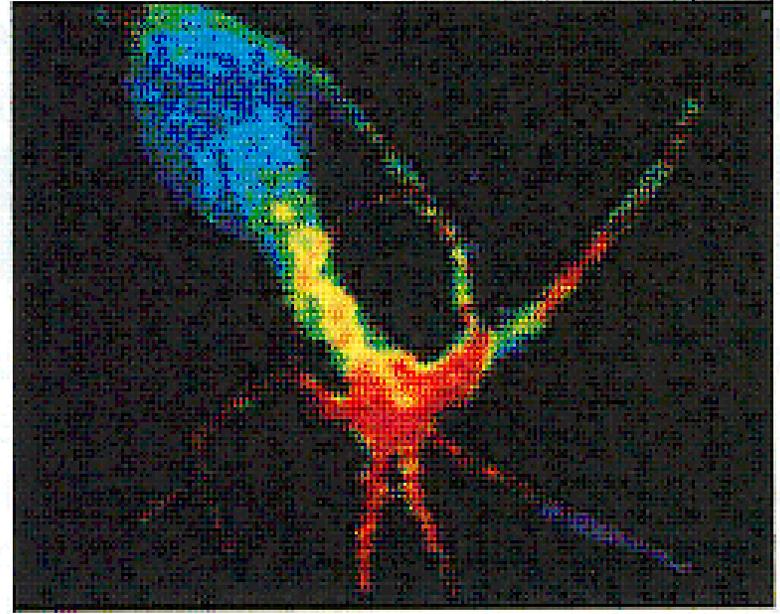
0 sec



+ serotonin



20 sec

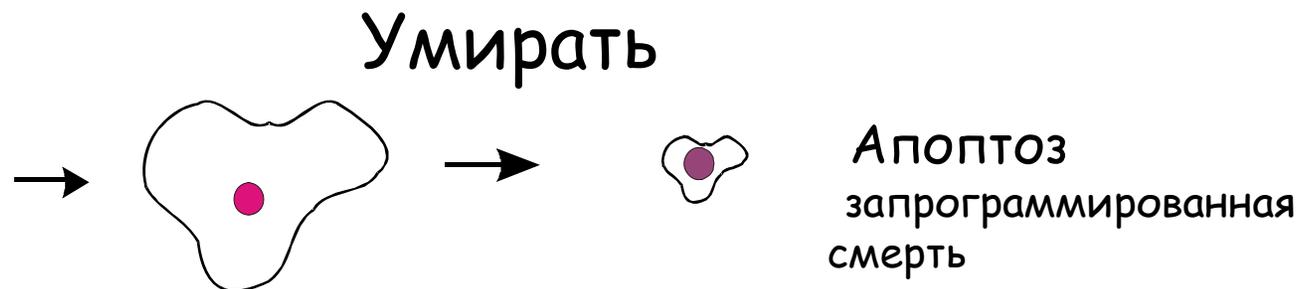
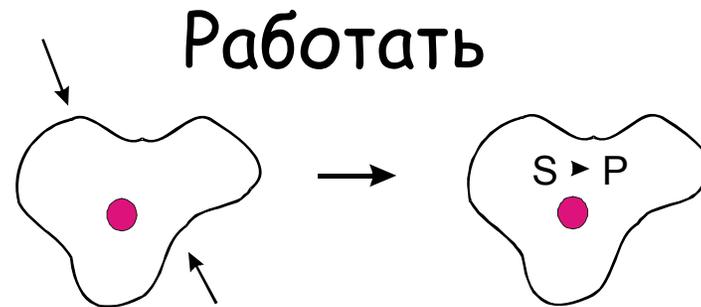
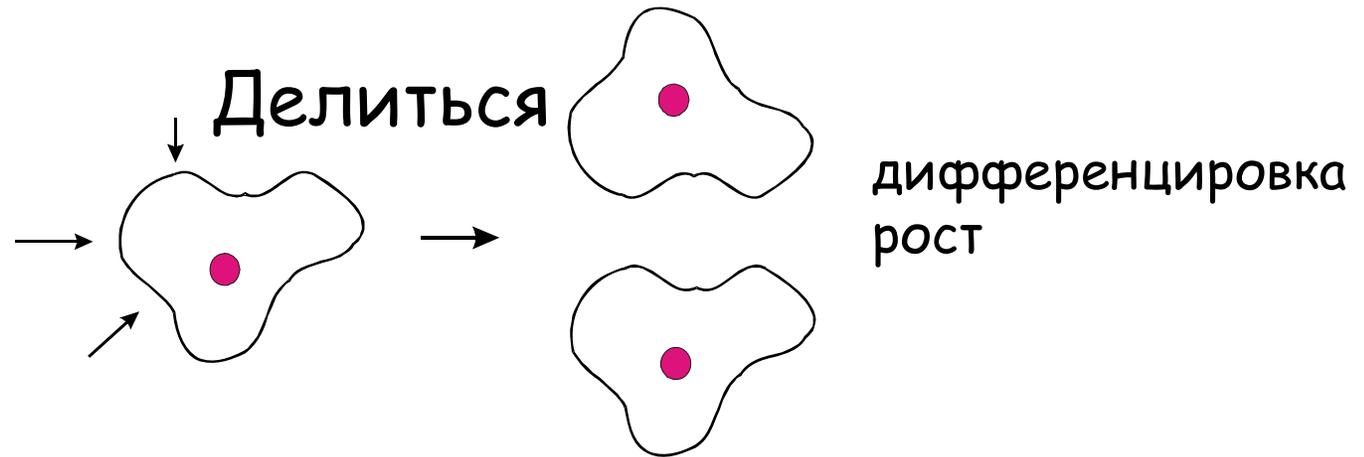


Мозг:
снижение серотонина - формирование депрессии и тяжелых форм мигрени

Продукты с повышенным содержанием Тгр: финики, бананы, сливы, инжир, томаты, молоко, соя, черный шоколад могут улучшать настроение.

НО: не увлекаться - серотониновый синдром

Ответы клетки на сигналы

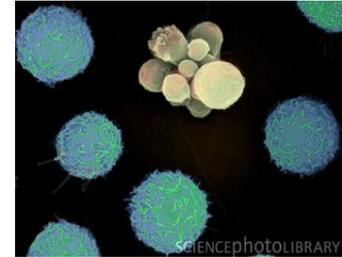


Апоптоз (греч. — опадание) — явление программируемой клеточной смерти,

сопровождаемой набором характерных цитологических признаков и молекулярных внутриклеточных процессов.

(В отличие от некроза — смерти клетки вследствие её повреждения)

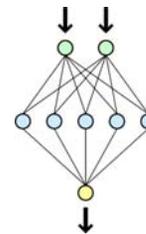
Апоптоз — это запрограммированная клеточная гибель, которая происходит вследствие работы многих ферментов,



Апоптоз важен для поддержания гомеостаза. У человека ежедневно возникает до 70 миллиардов новых клеток; такое же количество их гибнет, в основном, за счёт апоптоза. За год обновляется количество клеток, равное весу тела.

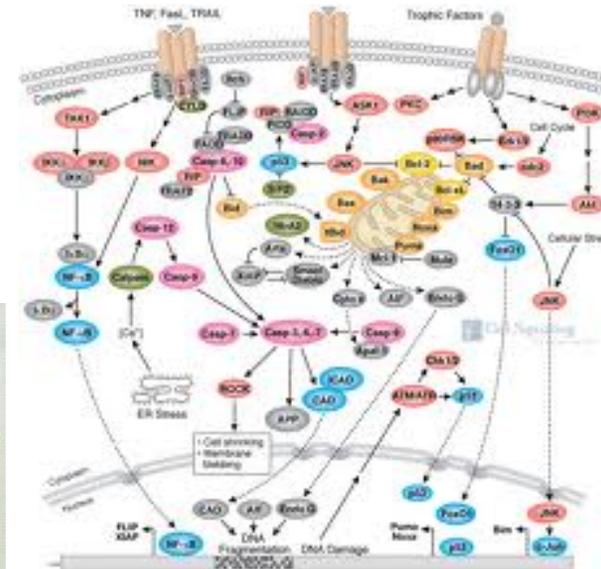
Апоптоз важен для морфогенеза животных и растений.

Разделение пальцев у эмбриона требует гибели клеток между пальцами.

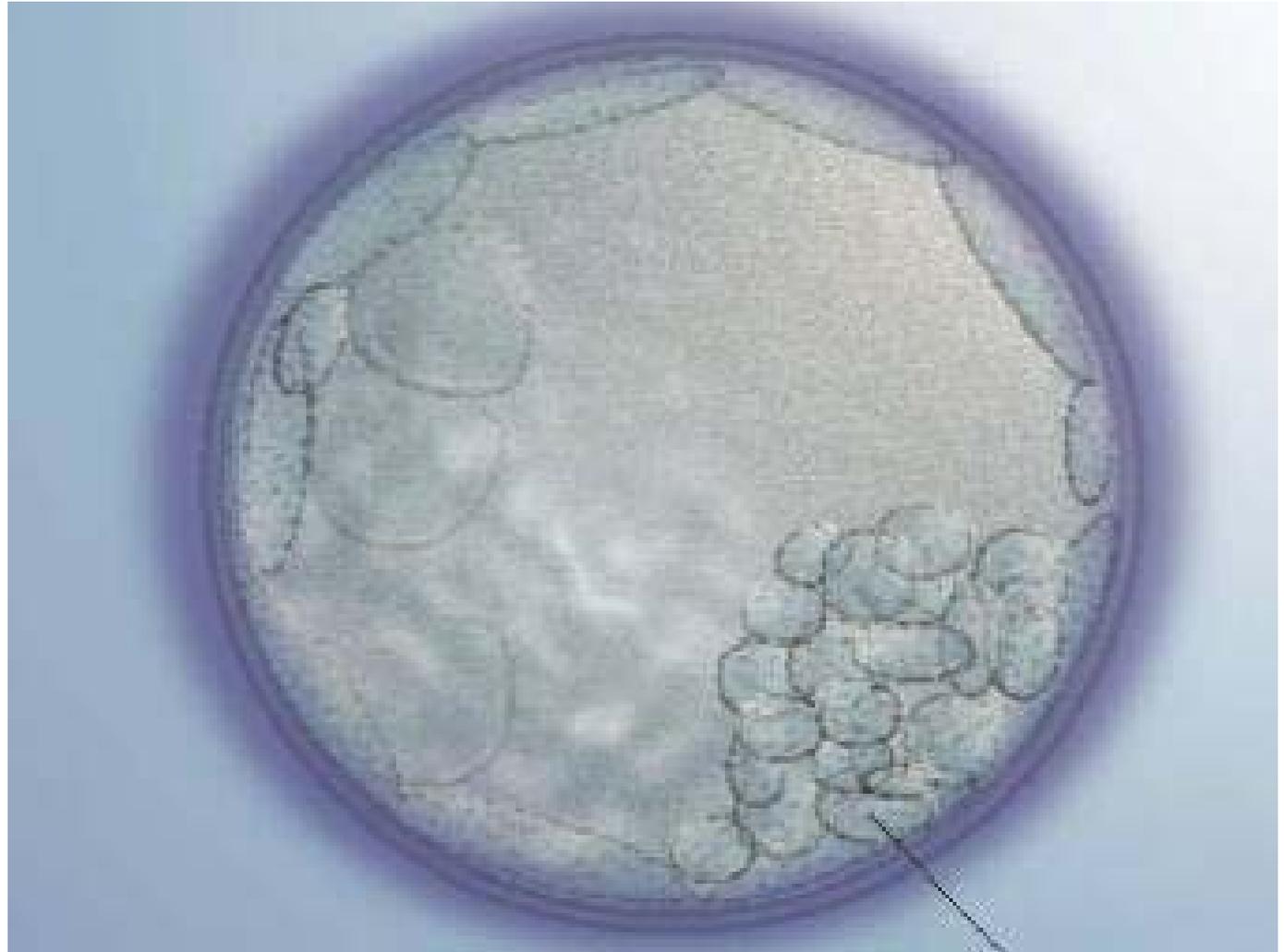


Месячный цикл.

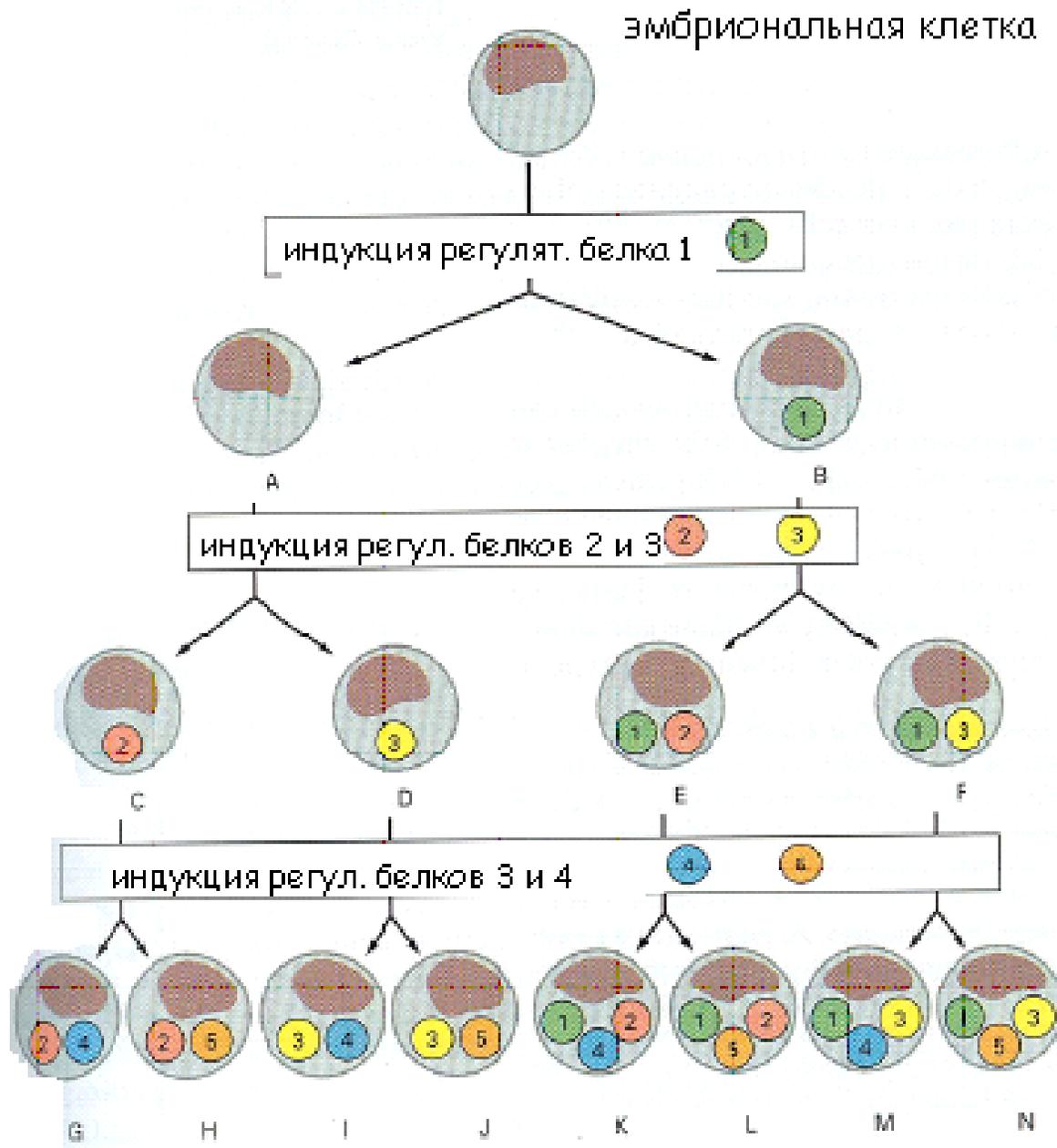
Опадание листьев.



06.09.2007. Не дожидаясь решений парламента Великобритании, управление по оплодотворению и эмбриологии человека объявило о том, что создание гибридных эмбрионов с научными и медицинскими целями принципиально разрешено.



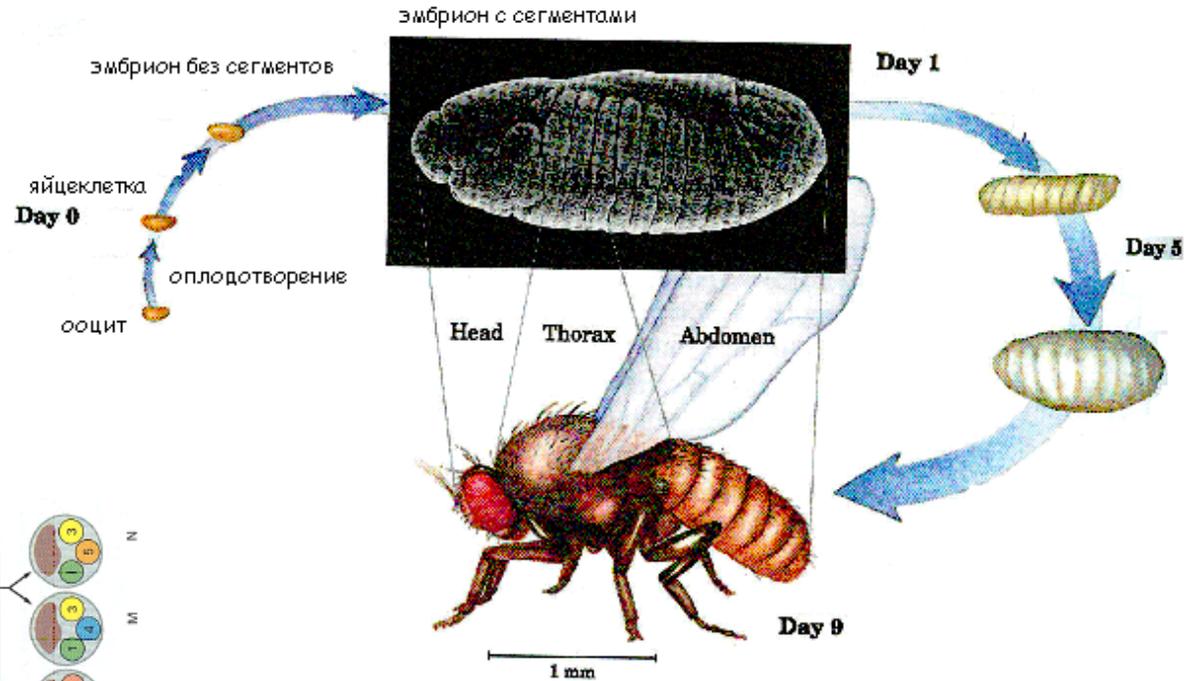
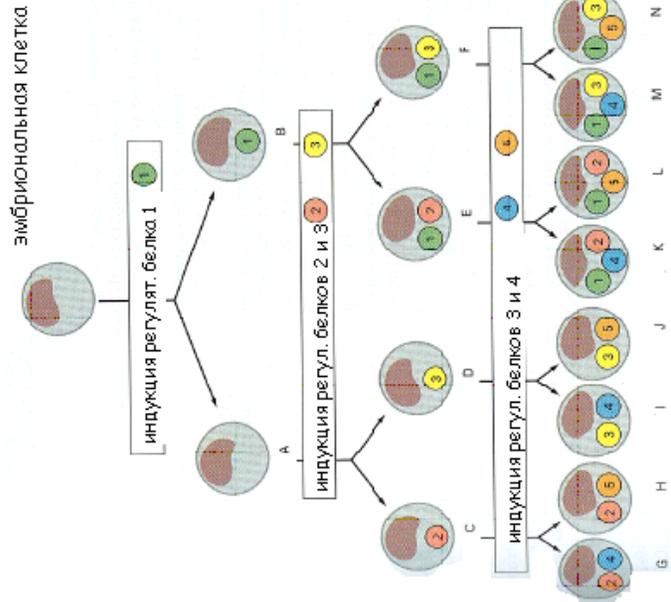
Эмбрион на шестой день развития.
Линия указывает на стволовую



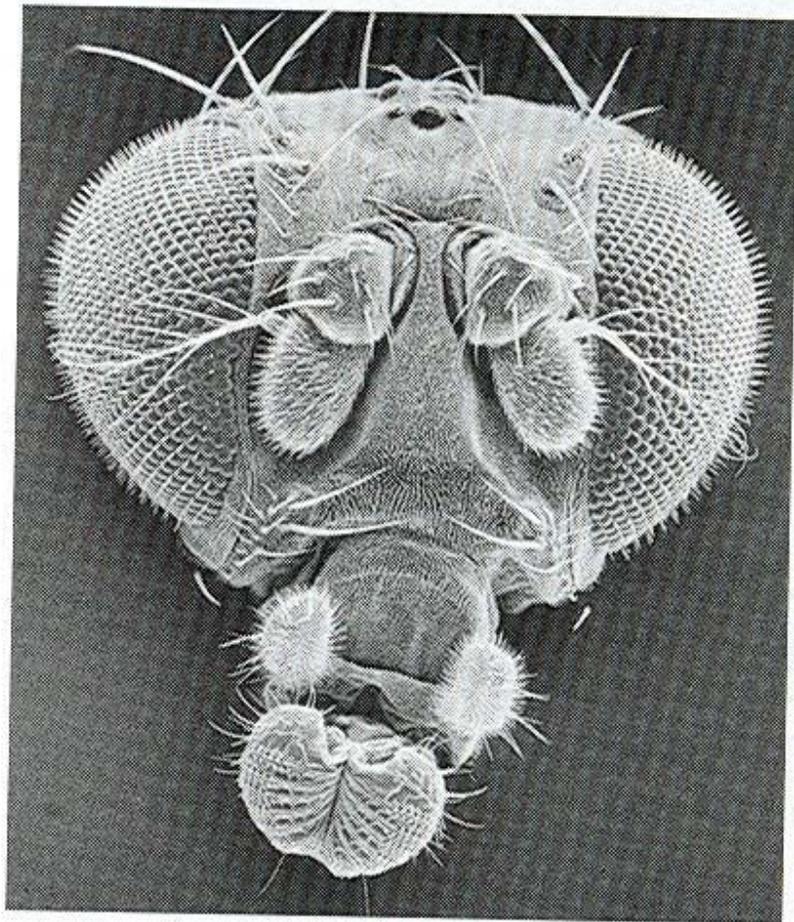
Опероны,
регулоны,
диффероны
(каскады
внутри
каскадов)

Несимметричное
деление и
дифференцировка

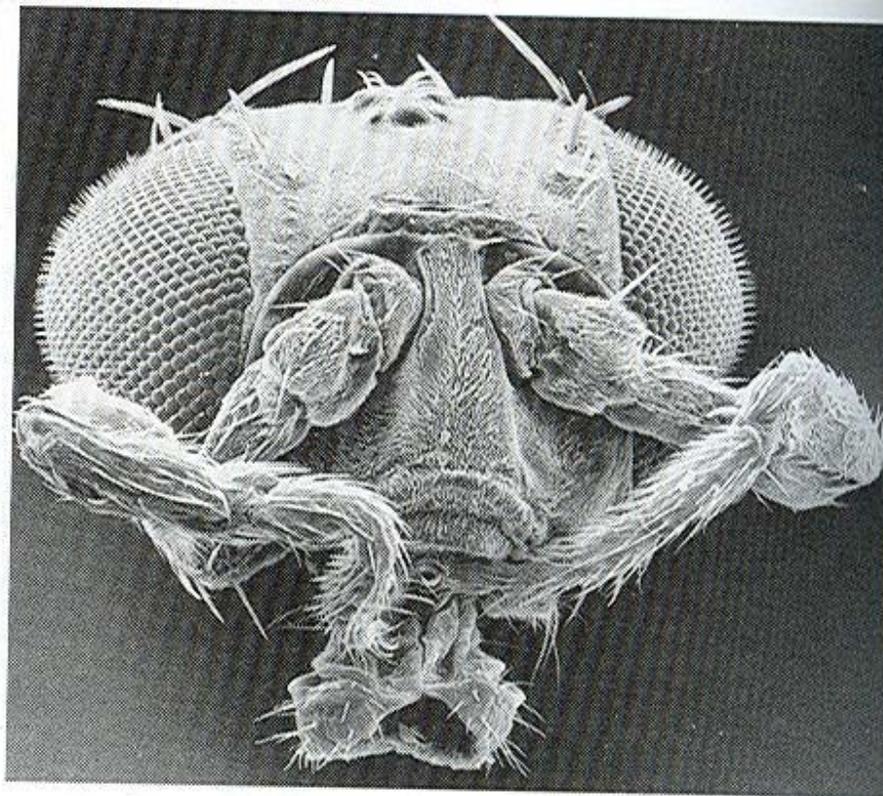
Эмбриогенез



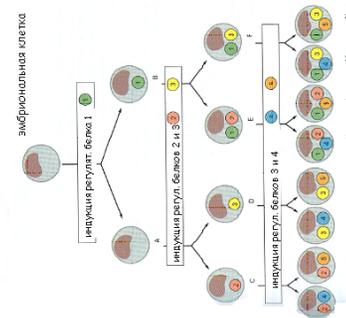
Мутации каскадов при дифференцировке – нога вместо усика



(a)

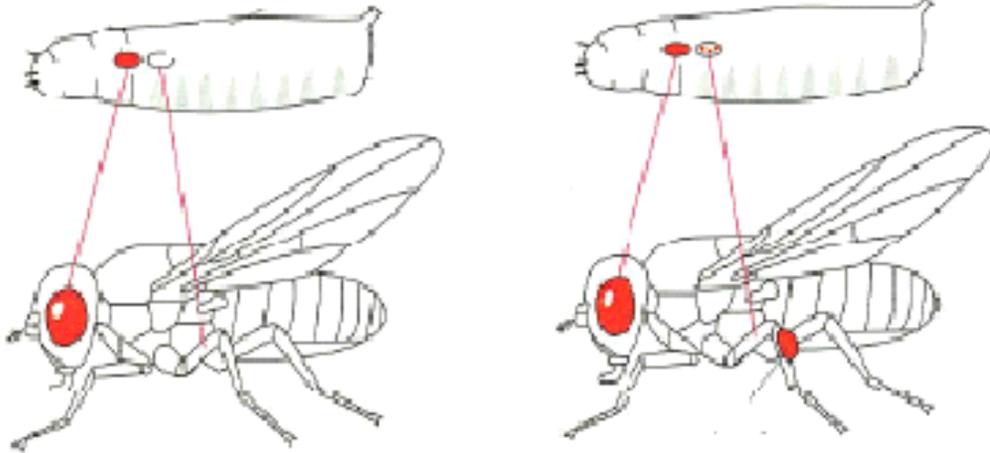


(b)



Генетическая инженерия: мутации каскадов при дифференцировке - глаз на ноге

ГИ модификация предшественников
клеток ноги



Системы передачи сигнала

- 3 типа: прямой транспорт
ионные каналы
киназы (+)
- Каскад фосфокиназ
Усиление и объединение сигнала
- Модель нейронной сети
Нелинейность функции выхода
Обучаемость
Устойчивость

Три типа систем передачи сигнала

I

II

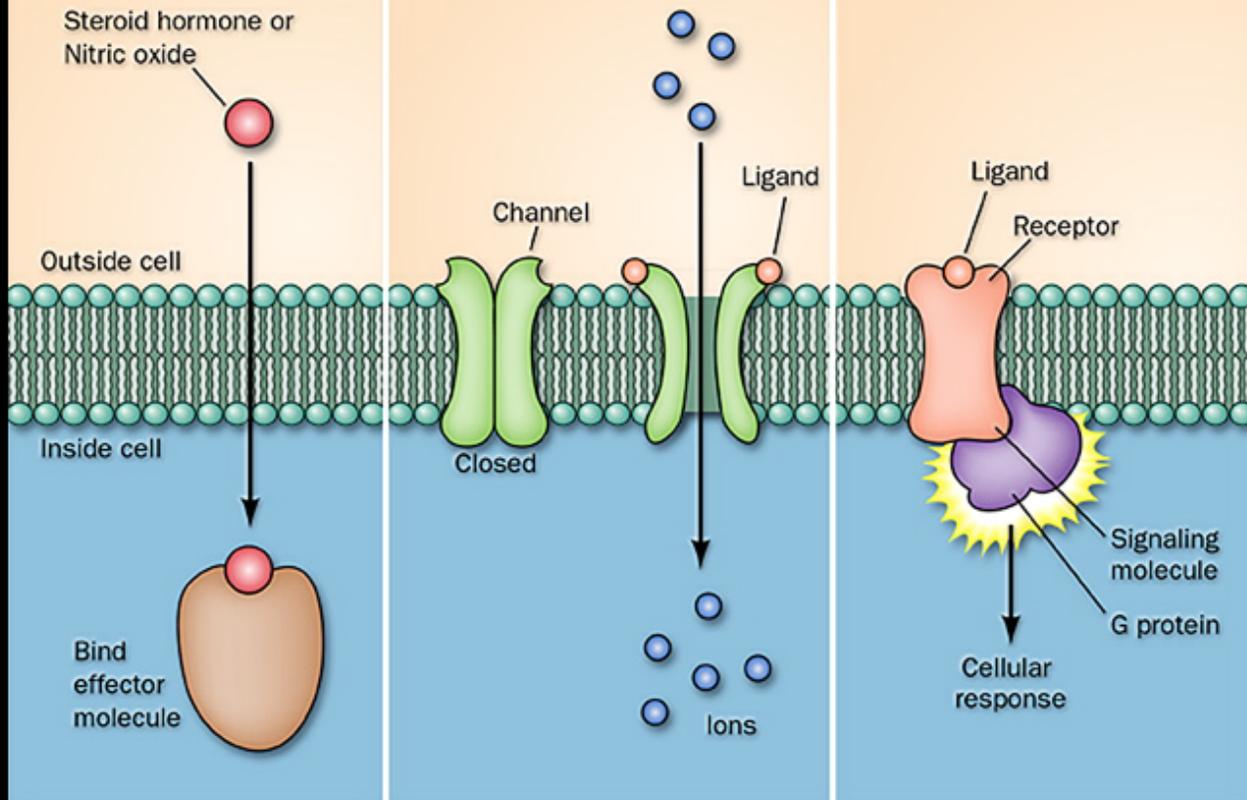
III



(A) Signal diffuses across plasmal membrane

(B) Ligand-gated channels open

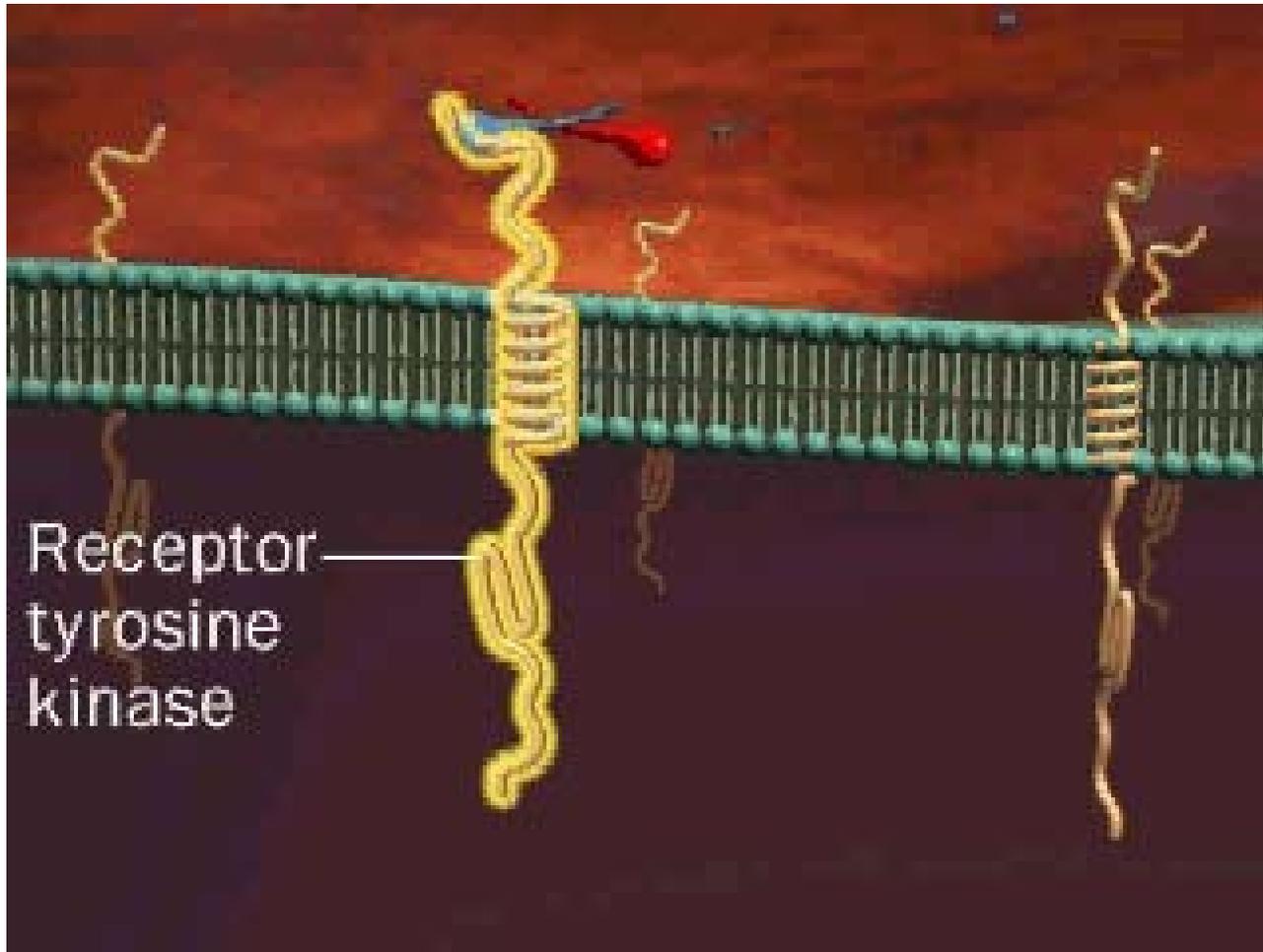
(C) Ligand activates receptor (nothing crosses membrane)



the Nobel Prize in
Chemistry for 2012 to
Robert J. Lefkowitz
Howard Hughes Medical
Institute and Duke University
Medical Center,
and
Brian K. Kobilka
Stanford University School of
Medicine,
*"for studies of G-protein-
coupled receptors"*

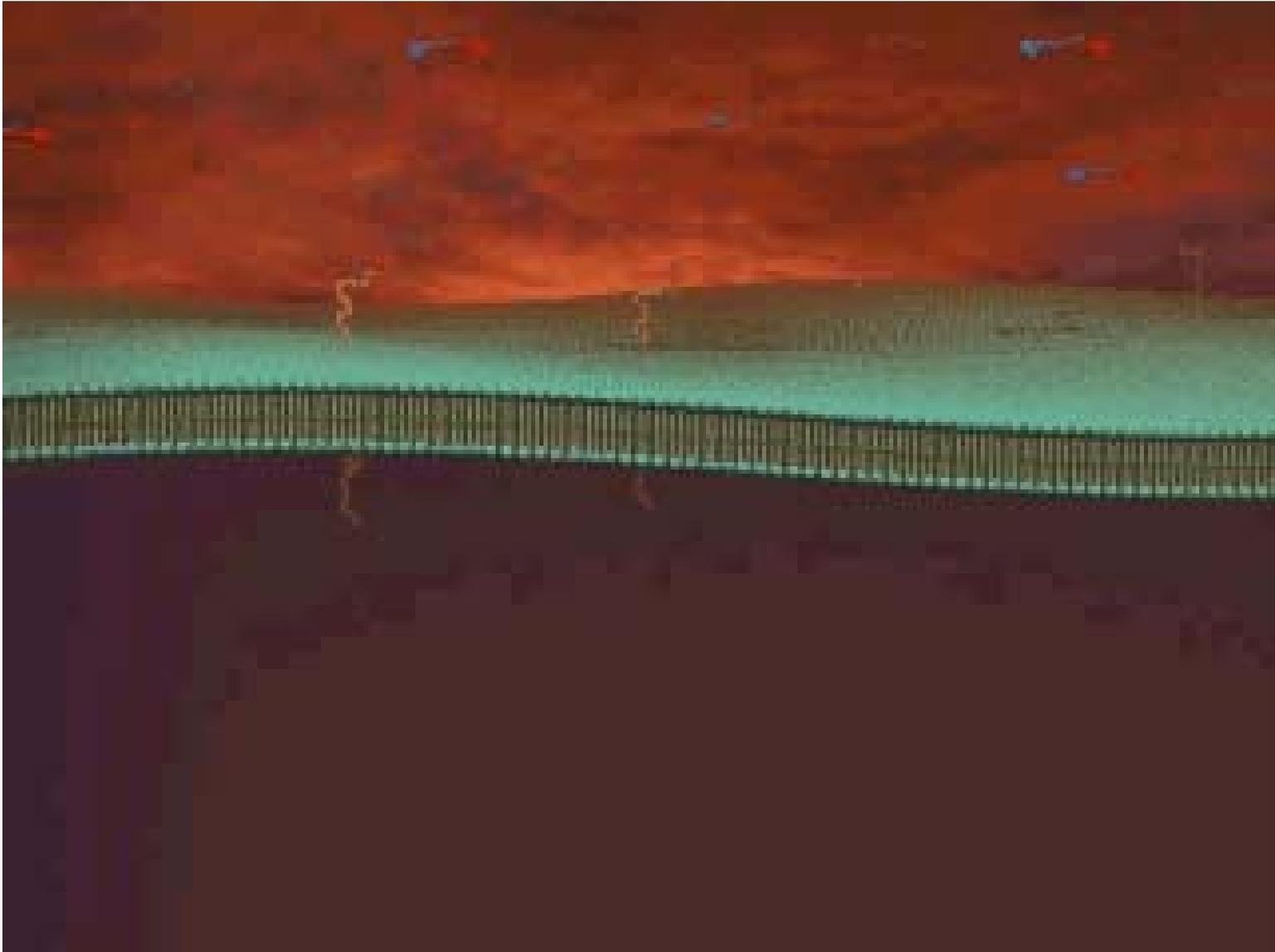
III тип

Фосфорилирование рецептора

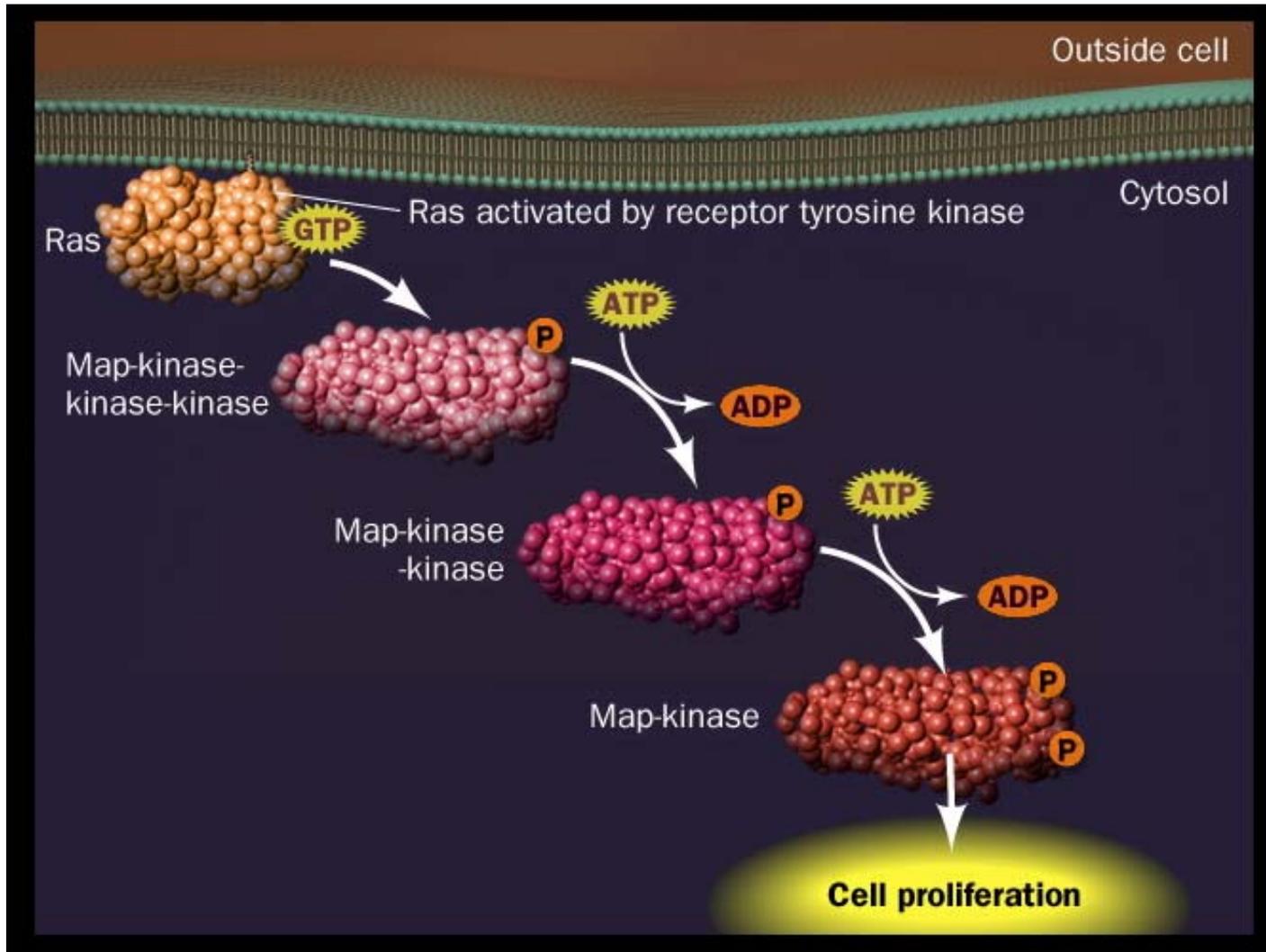


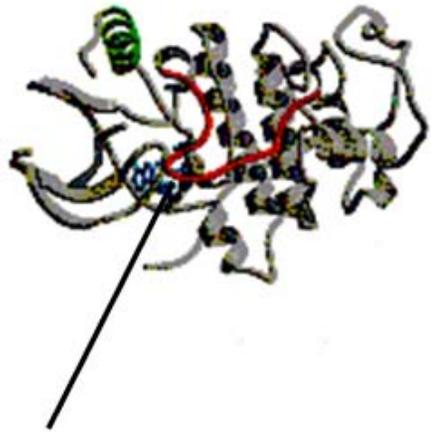
Молекулярная медицина - поиск ингибиторов

Кинезный каскад

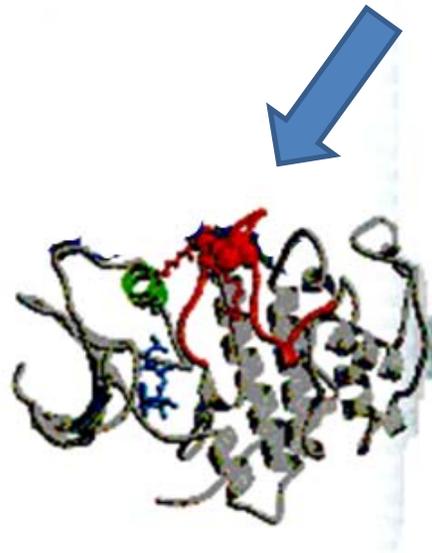


Отдельная ветка киназного каскада - (МАРК - митоз-активирующая киназа, CDK - циклин-зависимая киназа)





Положение
красной петли:
2 конформации



Взаимодействие
фосфата
и Arg

Фосфорилирование фиксирует
активную конформацию белка

4 свойства системы передачи сигнала

Специфичность (рецепторы)

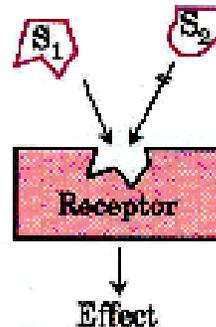
Усиление (каскад)

Интеграция (фосфорилирование)

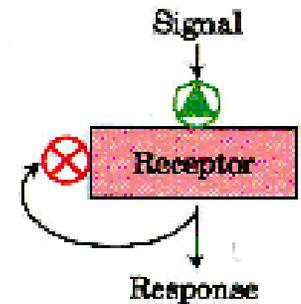
Адаптация (дефосфорилирование)

4 свойства системы передачи сигнала

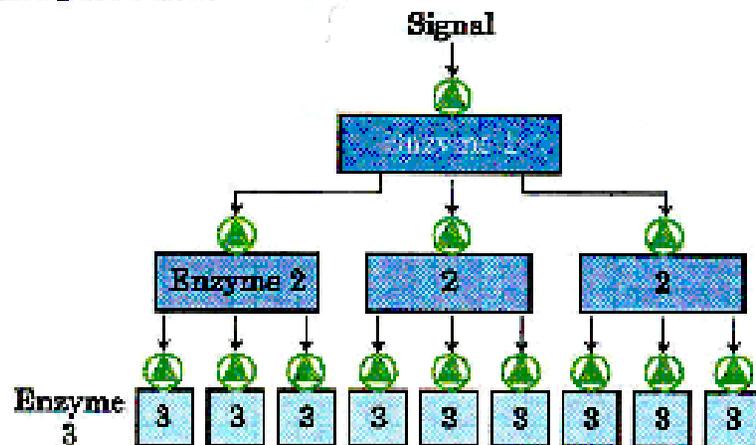
Specificity



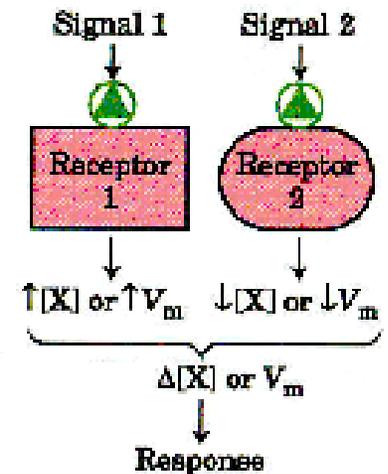
Desensitization/Adaptation



(b) Amplification

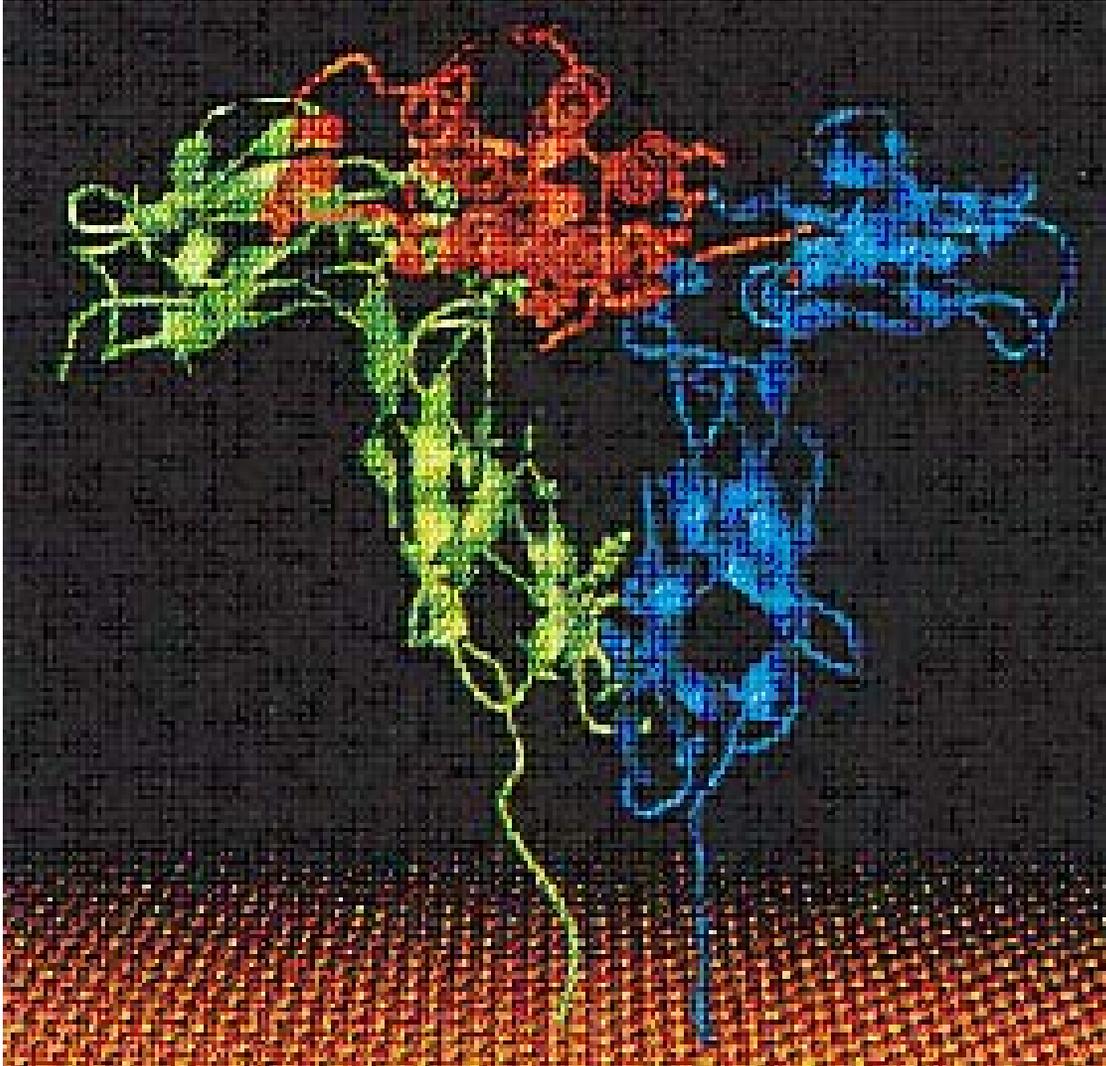


Integration

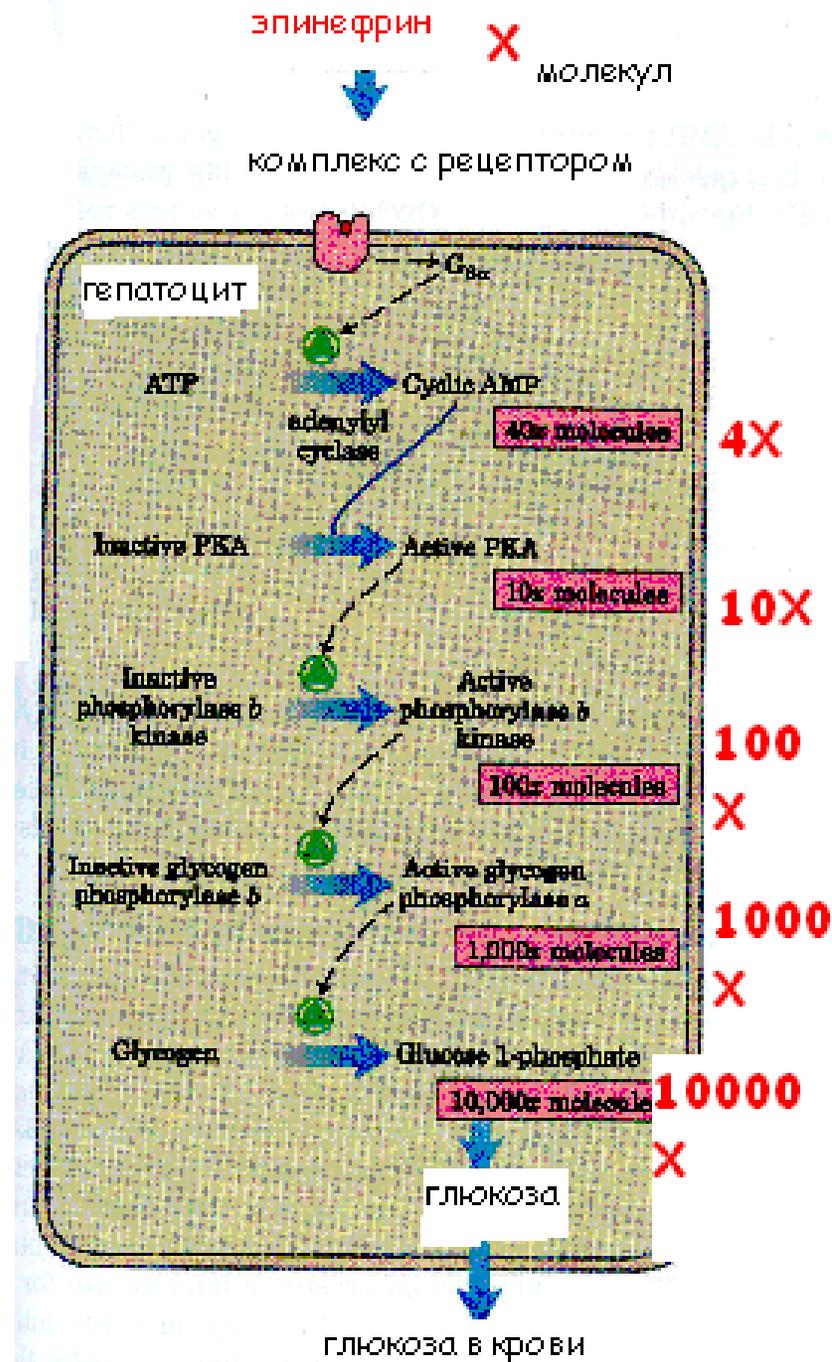


1. Специфичность

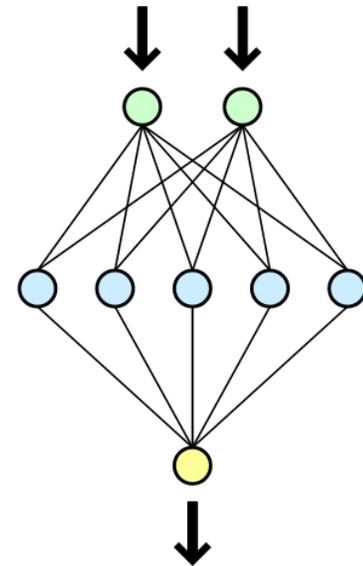
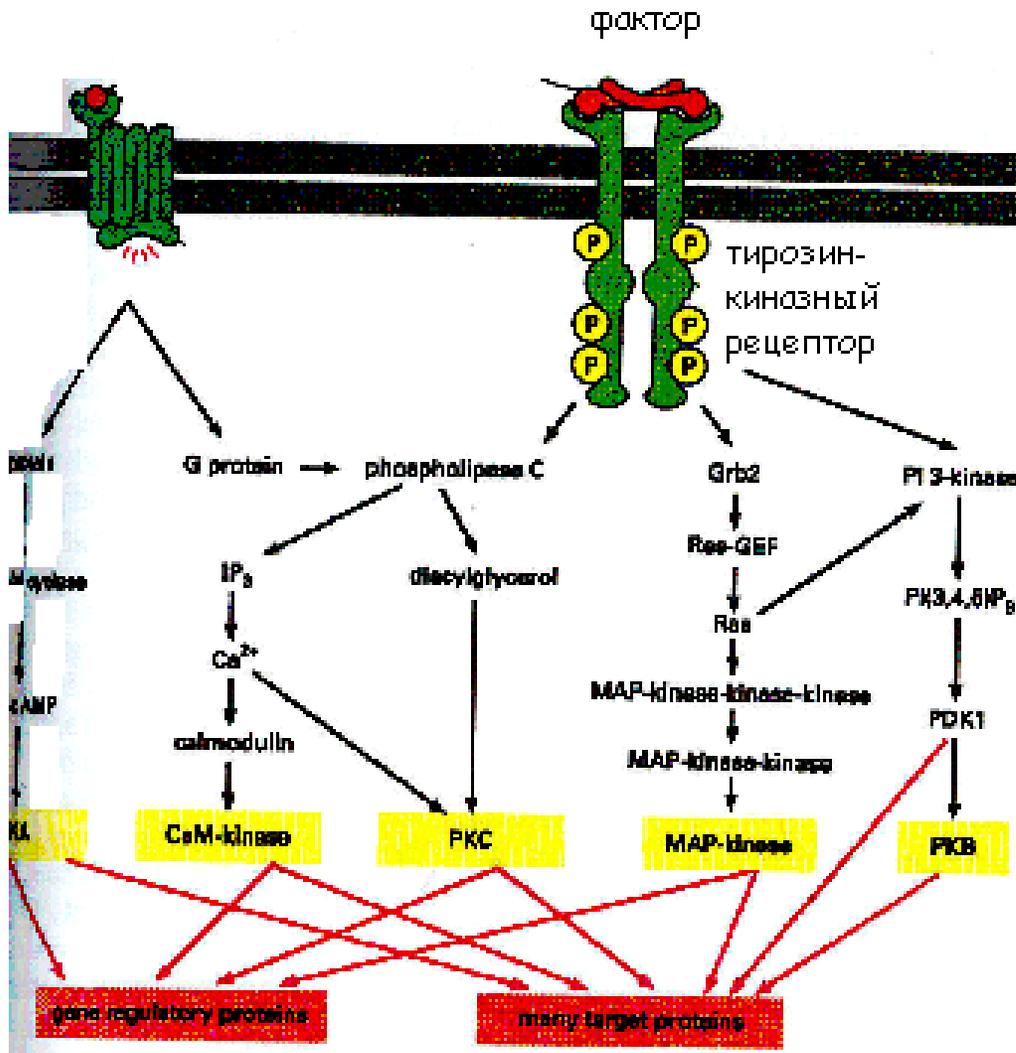
димеризация
рецептора
гормона роста
при
взаимодействии
с фактором роста
(белком, оранж)



2. Усиление - адреналиновый каскад



3. Интеграция



Нейронная сеть

4. АДАПТАЦИЯ

снятие сигнала - удаление фосфата
(дефосфорилирование)

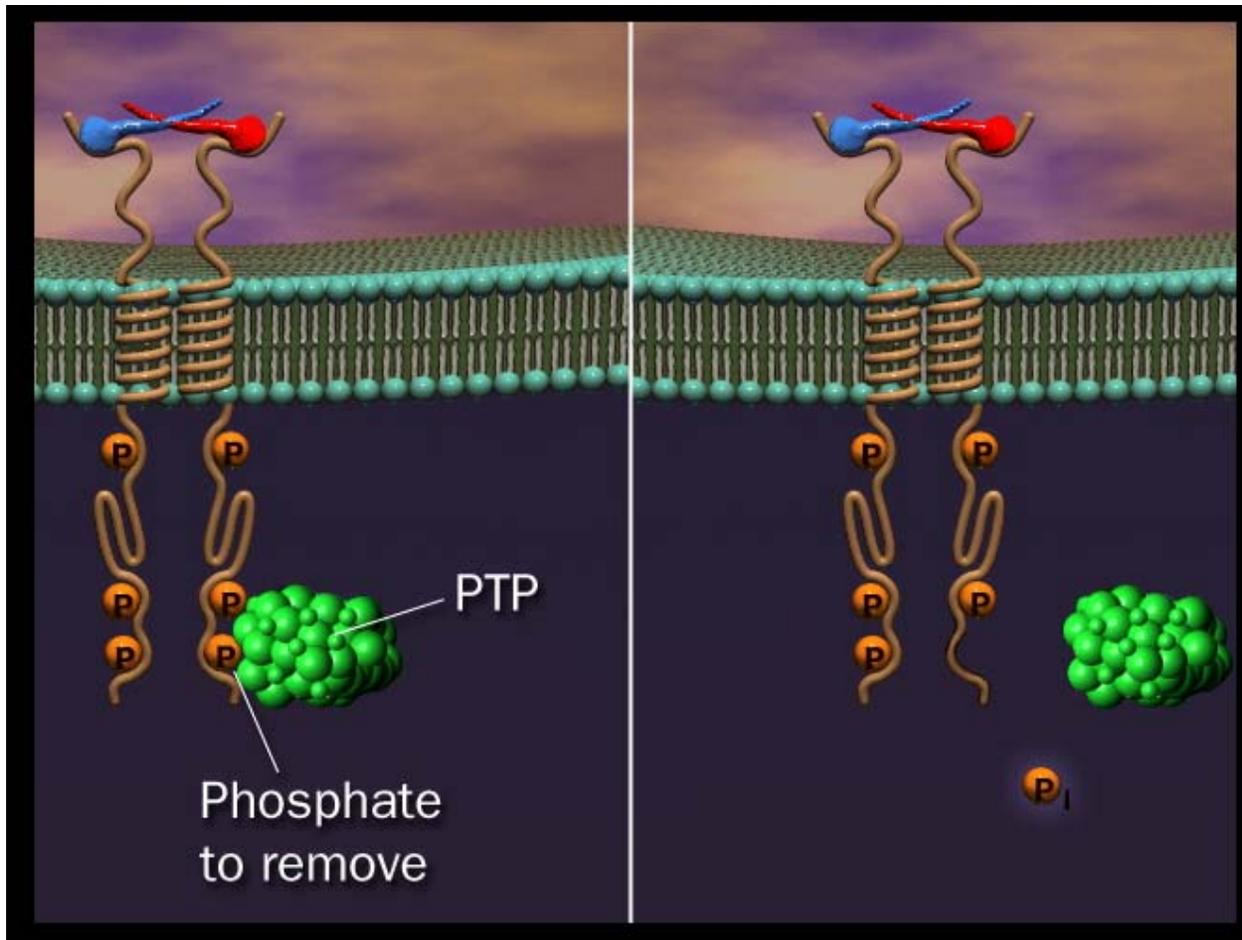


Схема передачи сигнала

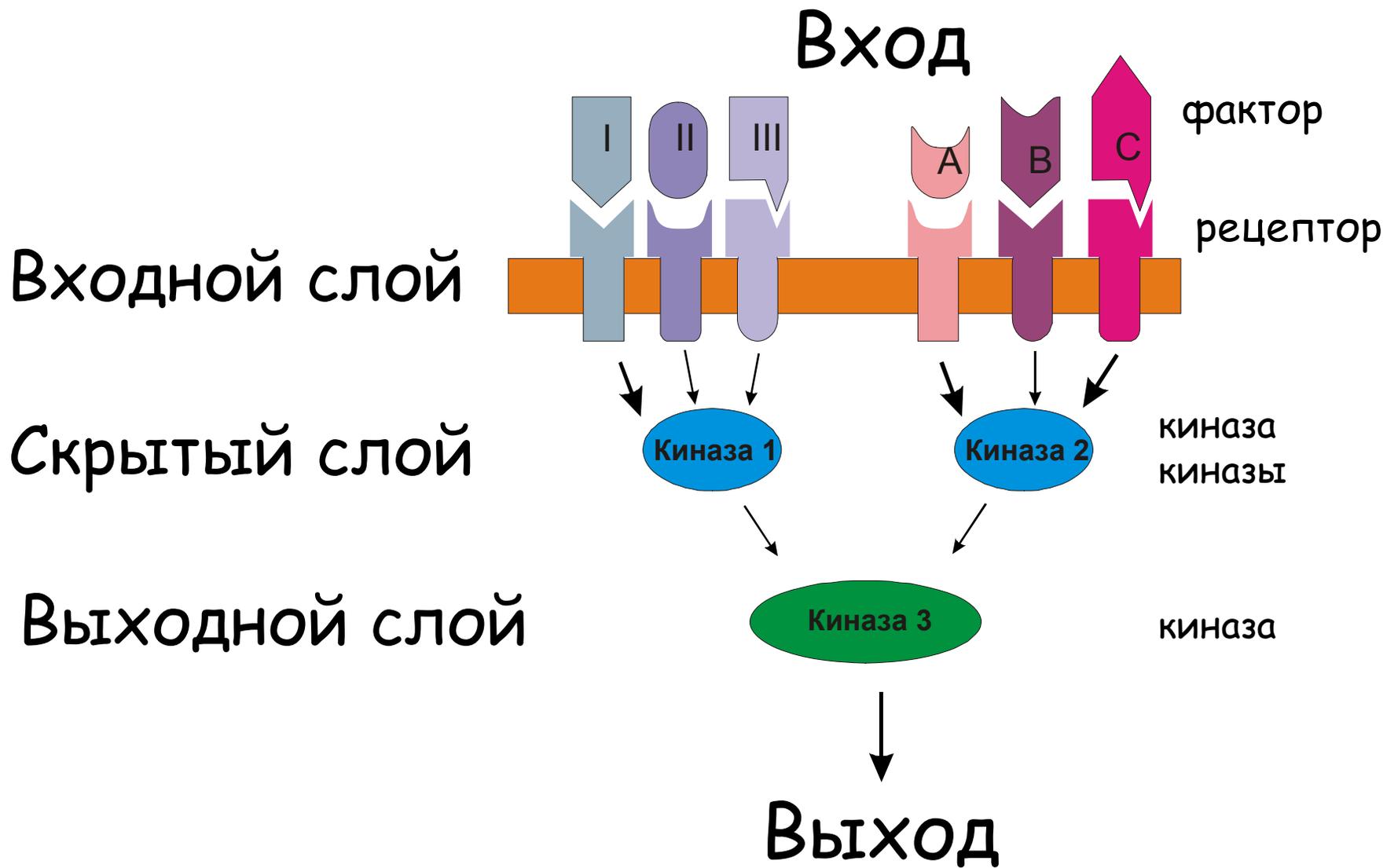
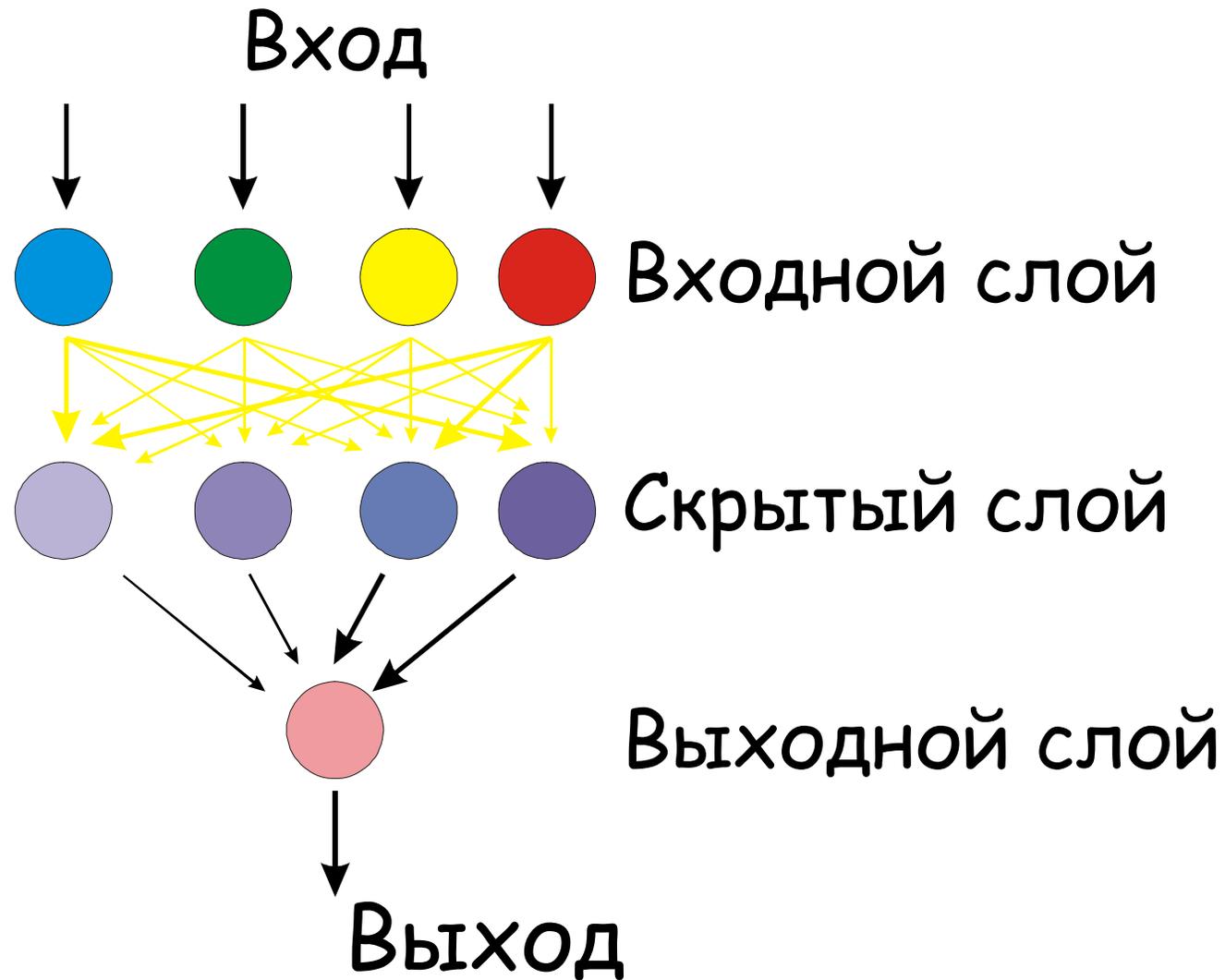


Схема нейронной сети



Онкогены и онкобелки

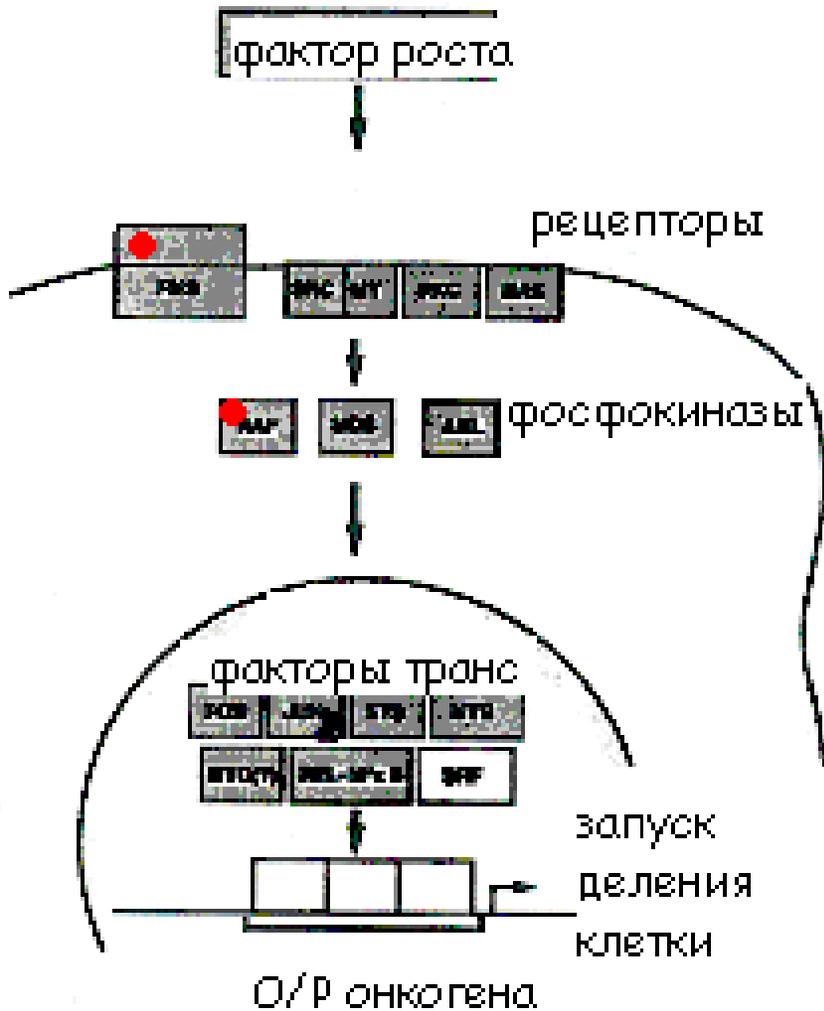
БЕЛОК (ЕГО ЛОКАЛИЗАЦИЯ)

Факторы роста (вне клетки)

Рецепторы (мембрана)

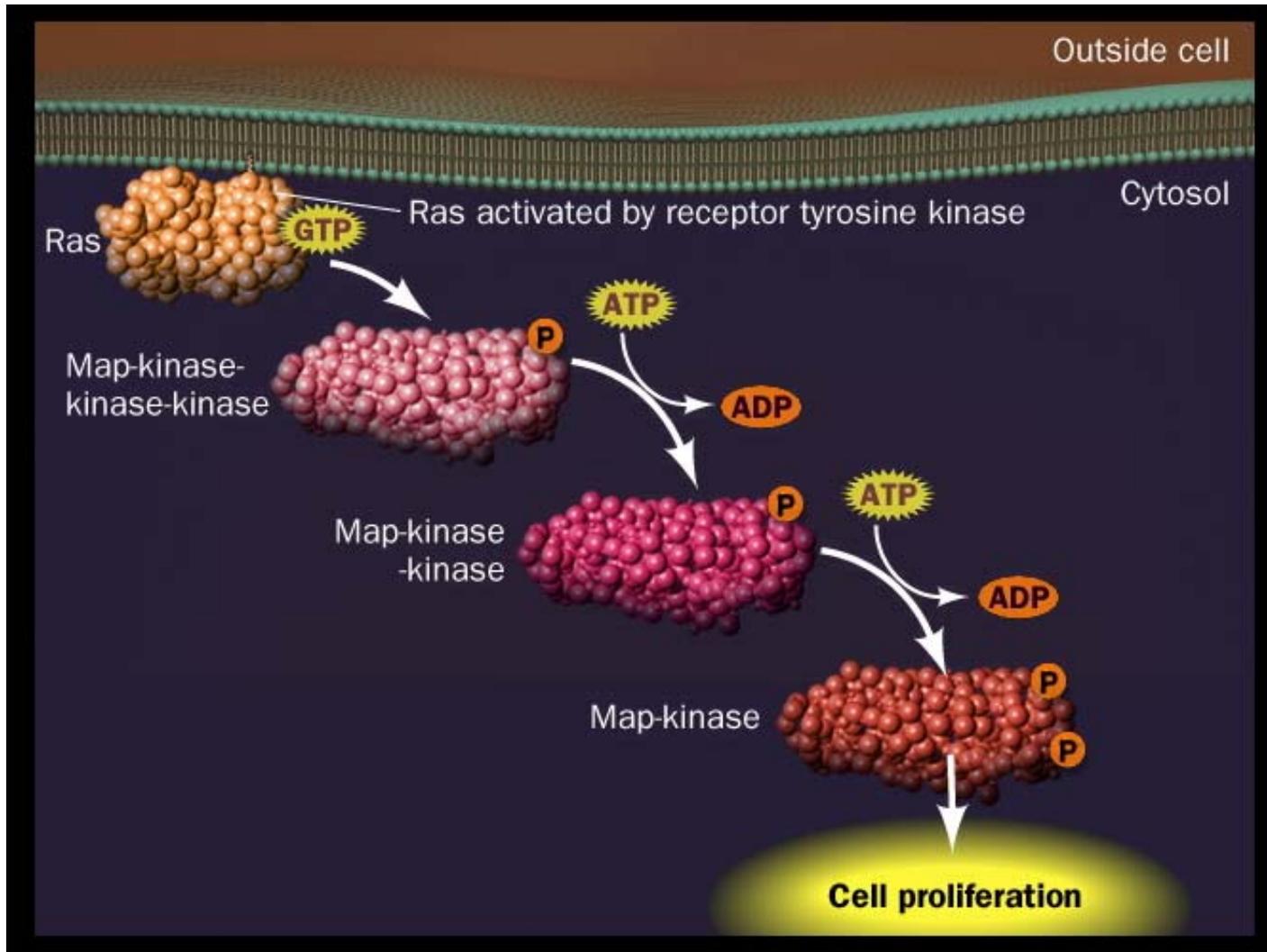
Фосфокиназы (цитоплазма)

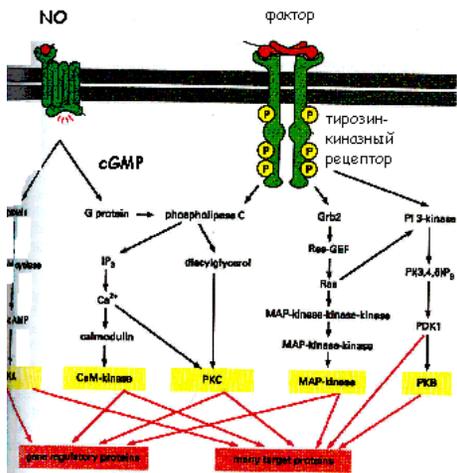
Факторы транскрипции (ядро)



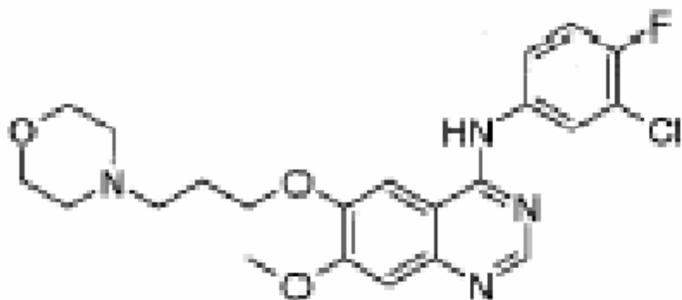
(Существуют анти-онкогены и анти-онкобелки)

Каскад запуска пролиферации клеток (увеличения числа клеток путем деления, рост ткани)





Лекарства от рака - ингибиторы сигнальных фосфокиназ и фосфодиэстераз

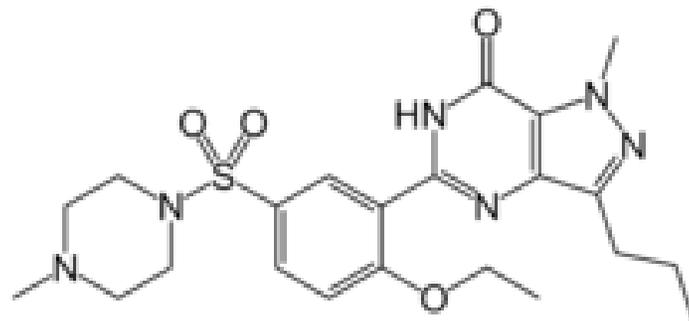


Гефинитиб

Новое лекарство от рака лёгких [гефинитиб](#) ингибирует рецепторную протеин киназу ([EGFR-тирозинкиназа](#), EGFR tyrosine kinase), которая активна в раковых клетках лёгких и запускает каскад реакций, блокирующих апоптоз

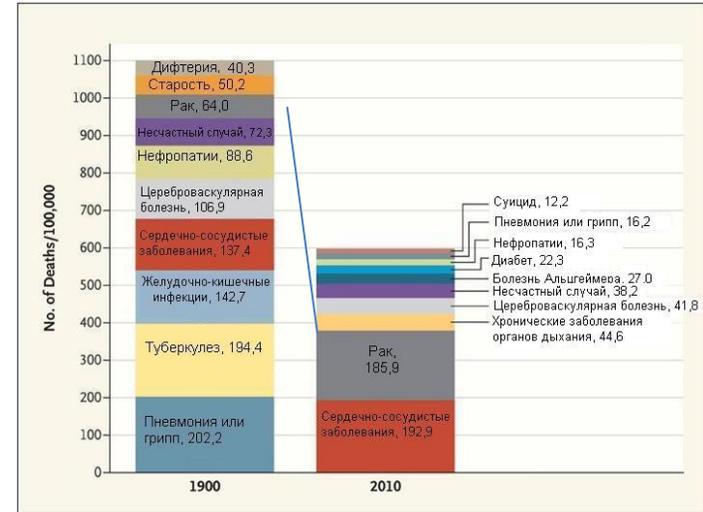
И не только: силденафил - ВИАГРА

NO binds to the receptors of the enzyme [guanylate cyclase](#) which results in increased levels of [cyclic guanosine monophosphate](#) (cGMP). Sildenafil is a potent and selective inhibitor of [cGMP specific phosphodiesterase type 5](#) (PDE5) which is responsible for degradation of cGMP in the [corpus cavernosum](#)



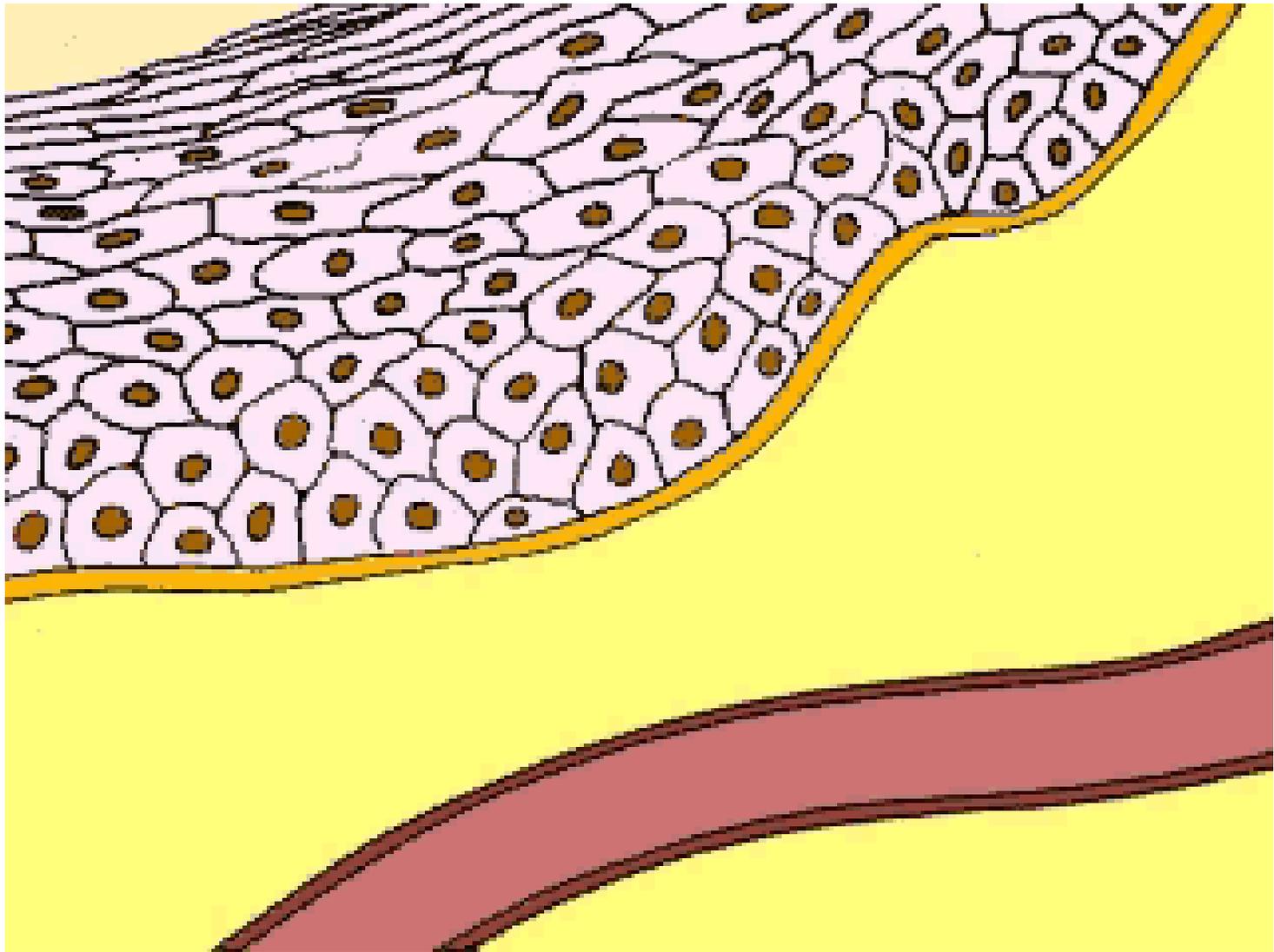
В России рак находится на II месте среди летальных заболеваний.
(после сердечно-сосудистых заболеваний)

2007 г. 13 % смертей
были от рака - 7,9 млн

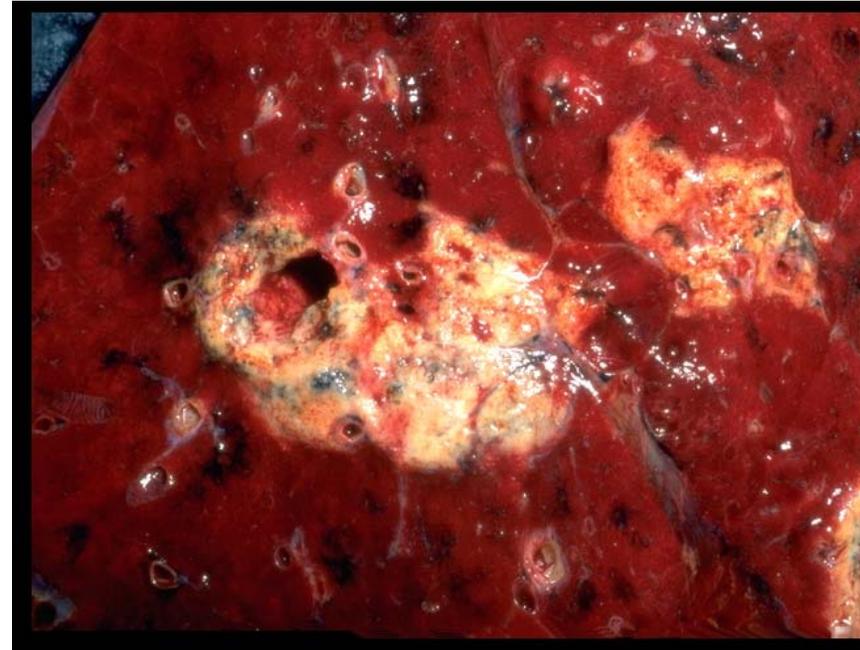
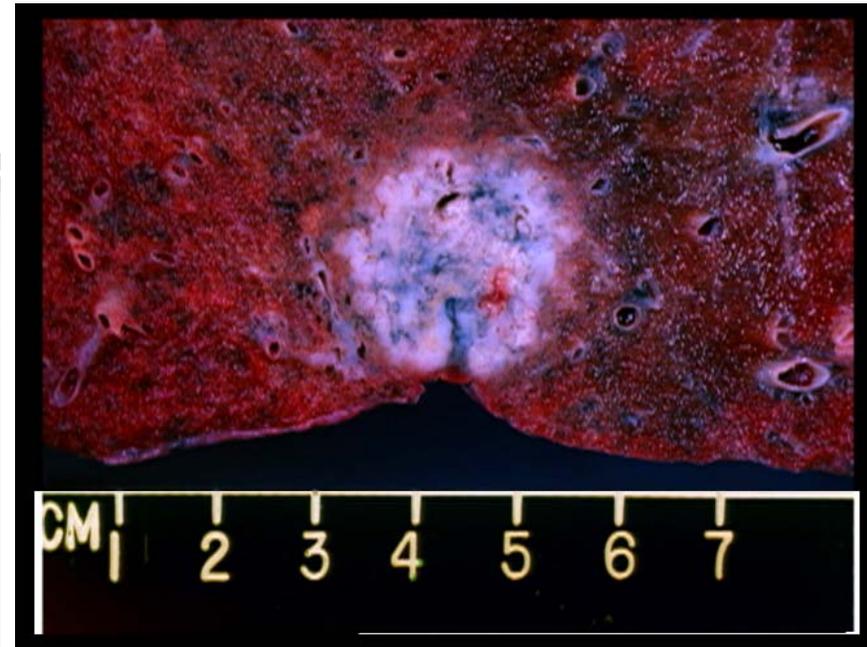
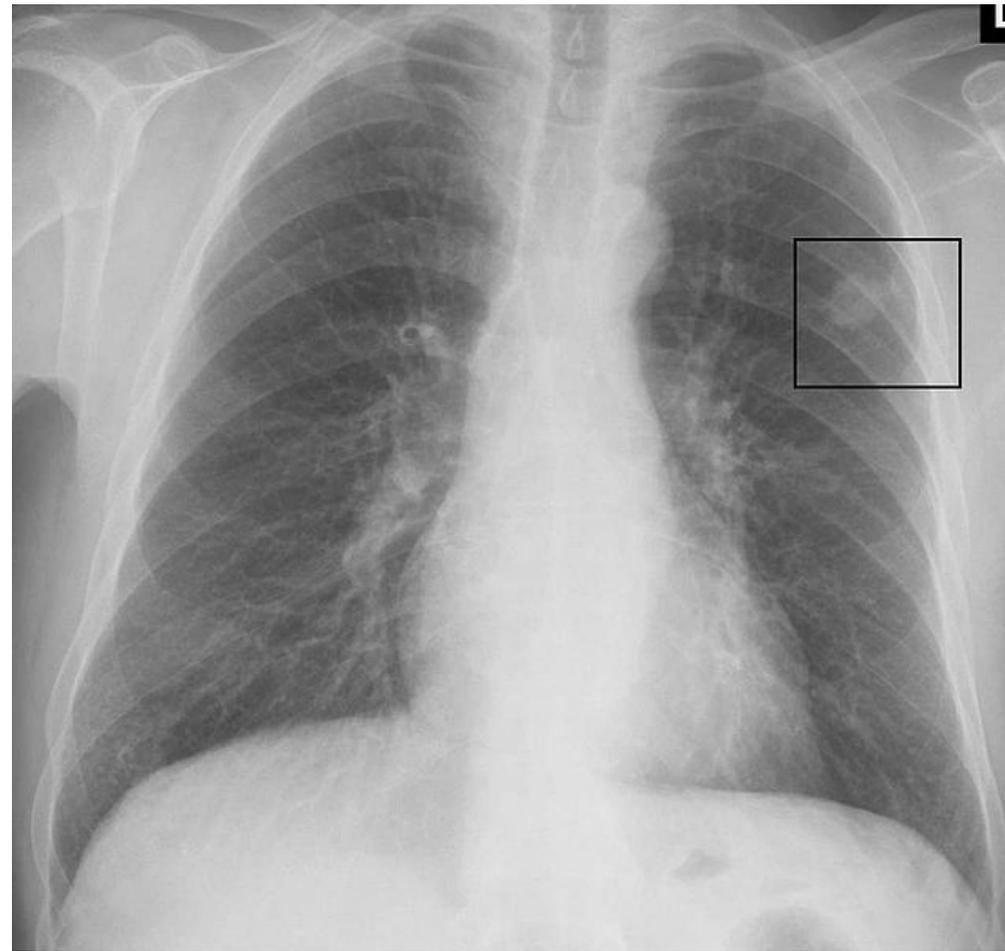


Причины рака - внешние факторы 90-95%,
только 5-10% наследственный. Обычные
факторы - табак (25-30%), питание (30-
35%), инфекции (15-20%), радиация (до 10%),
стресс, низкая физическая активность,
загрязнение среды

Опухоль и метастазирование



Рак легкого



МЕТАСТАЗЫ